

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wydział Lekarski

Rafał Rudko

**Wyniki interwencji przezskórnych na naczyniach
wieńcowych u chorych na cukrzycę typu 2**

Praca na stopień naukowy doktora nauk medycznych
z Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Promotor:

dr hab. med. Tadeusz Przewłocki
Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytut Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Kraków 2006

Składam serdeczne podziękowania

Panu dr hab. med. Tadeuszowi Przewłockiemu

za trud włożony w przygotowanie niniejszej pracy

Pani Profesor Wiesławie Tracz

za okazaną pomoc i wyrozumiałość gorąco dziękuje

SPIS TREŚCI

	strona
Wykaz stosowanych skrótów	5
Wprowadzenie	6
Epidemiologia	6
Czynniki ryzyka	9
Strategie terapeutyczne	9
Rewaskularyzacja przezskórna	11
Mechanizmy restenozy	12
Potencjalne czynniki pogarszające wyniki zabiegów PCI u pacjentów z cukrzycą	12
Cele pracy	16
Materiał i metodyka badań	17
Analiza czynników ryzyka oraz stanu klinicznego	18
Ocena stanu klinicznego	20
Oznaczenie wskaźnika masy ciała i obwodu talii	20
Elektrokardiogram spoczynkowy	20
Elektrokardiograficzny test wysiłkowy.....	21
Pomiary ciśnienia tętniczego	21
Oznaczenia laboratoryjne	22
Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji	23
Obserwacja odległa i monitorowanie MACE	25
Analiza statystyczna	25
Wyniki	28
Ocena stanu klinicznego i wyniki obserwacji klinicznej	28
Wskaźniki wyrównania cukrzycy, czynniki zapalne i albuminuria.....	32
Stopień wyrównania cukrzycy	32
Poziom insuliny i insulinooporność	34
Czynniki zapalne	36
Wpływ czynników klinicznych, metabolicznych i zapalnych na wyniki zabiegów PCI..	38

Charakterystyka kliniczna oraz angiograficzna badanych grup chorych	38
Analiza częstości występowania MACE u chorych z prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami parametrów metabolicznych i zapalnych .	40
Analiza porównawcza w zakresie średnich wartości parametrów metabolicznych i zapalnych pomiędzy chorymi bez MACE a poszczególnymi grupami chorych z MACE	43
Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę	47
Wpływ wyrównania czynników ryzyka miażdżycy na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę	51
Dyskusja	53
Wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego na wyniki zabiegów PCI	55
Wpływ insulinooporności i poziomu insuliny na wyniki zabiegów PCI	58
Wpływ czynników zapalnych, układu krzepnięcia oraz albuminurii na wyniki zabiegów PCI	59
Wpływ wyrównania lub prawidłowych wartości wybranych parametrów na wyniki zabiegów PCI	61
Prognozowanie wystąpienia MACE po zabiegach PCI	62
Wnioski	67
Piśmiennictwo	68
Spis tabel i rycin	100
Streszczenia	102

Wykaz stosowanych skrótów

AGE – Advanced Glycation End-products (końcowe produkty zaawansowanej glikacji)

CCS – Canadian Cardiovascular Society (Kanadyjskie Towarzystwo Sercowo-Naczyniowe)

Chns – choroba niedokrwienna serca

Chol – cholesterol całkowity

CTK – ciśnienie tętnicze krwi

EKG – elektrokardiogram spoczynkowy

GB – gałąź brzojna

Gln – stężenie glukozy

GO – gałąź okalająca

GP – gałąź przekątna

GZP – gałąź zstępująca przednia

GZT – gałąź zstępująca tylna

HbA1C – hemoglobina glikowana

HDL – cholesterol frakcja HDL

hs-CRP – high sensivity C-reactive protein (białko C-reaktywne o wysokiej czułości oznaczania)

LDL – cholesterol frakcja LDL

LTW – lewa tętnica wieńcowa

MACE – Major Adverse Cardiac Event (poważne niekorzystne incydenty sercowe)

PCI – Percutaneous Coronary Intervention (przezskórna angioplastyka wieńcowa)

PTW – prawa tętnica wieńcowa

Tg – triglicerydy

WPROWADZENIE

Epidemiologia

Cukrzyca jest zaburzeniem metabolicznym charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią. Jej częstość występowania w krajach rozwiniętych wynosi od 5 do 10% populacji, przy czym ponad 90% wszystkich przypadków stanowi cukrzyca typu 2 [1]. W ostatnich latach na całym świecie zaobserwowano gwałtowny wzrost zapadalności na cukrzycę, w niektórych krajach mówi się nawet o rozwoju epidemii cukrzycy. Choć częstość występowania tej choroby ściśle wiąże się ze stopniem rozwoju gospodarczego danej populacji, to powyższe zjawisko ma charakter globalny i dotyczy zarówno krajów wysoko uprzemysłowionych jak i rozwijających się. Na przykład w Stanach Zjednoczonych w ciągu ostatnich 40 lat odnotowano pięciokrotny wzrost częstości występowania cukrzycy [2]. Z kolei w Afryce przewiduje się, że populacja osób z cukrzycą zwiększy się w latach 2000 - 2030 z 7,02% do 18,23% [3]. W Polsce na cukrzycę choruje około 2 miliony osób, a nieprawidłową glikemię na czczo lub upośledzoną tolerancję glukozy stwierdza się u kolejnych 4 milionów [4,5,6]. Niektóre dane wskazują, że w naszym kraju liczba chorych na cukrzycę wśród osób powyżej 35 roku życia wzrosła w latach 1986-2001 trzykrotnie i obejmuje około 10% tej populacji [4]. W dużym badaniu Screen-Pol 2 w grupie 12446 Polaków powyżej 45 roku życia częstość występowania cukrzycy wynosiła 15,6% z czego 5,4% stanowiła cukrzyca nierozpoznana [7]. Natomiast według badania NATPOL PLUS częstość występowania cukrzycy w dorosłej populacji polskiej wynosiła około 5,6% [8]. Eksperci Światowej Organizacji Zdrowia przewidują, że do roku 2025 liczba chorych na cukrzycę na świecie podwoi się [3].

Choć przeciętna częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej wynosi obecnie 4 – 6%, to osoby z cukrzycą stanowią aż 20 - 25% chorych hospitalizowanych z przyczyn kardiologicznych, głównie z powodu choroby niedokrwiennej serca. Wynika to z faktu, że obecność cukrzycy znacznie zwiększa ryzyko rozwoju choroby wieńcowej (2-3-krotnie u

mężczyzn i 4-6-krotnie u kobiet), przez co częstość występowania chns wśród chorych na cukrzycę sięga około 45% [9,10]. Prawdopodobnie rzeczywiste rozpowszechnienie choroby wieńcowej wśród tych chorych jest jeszcze większe. Wykazano bowiem, że w cukrzycy miażdżycy tętnic wieńcowych często przebiega bezobjawowo. Dla przykładu w badaniach autopsyjnych stwierdzono, że aż u 75% chorych na cukrzycę powyżej 65 roku życia bez objawów chns występują istotne zwężenia w naczyniach wieńcowych, a u 50% stwierdzono chorobę wielonaczyniową [11]. Co więcej cukrzyca znacznie pogarsza rokowanie w chns, a jej przebieg cechuje 2 – 3 krotnie wyższa częstość powikłań i śmiertelność i to we wszystkich jej postaciach klinicznych. Zawał serca u chorych na cukrzycę częściej powikłany jest wstrząsem kardiogenym, ostrą niewydolnością lewej komory oraz zaburzeniami rytmu i przewodnictwa, co powoduje, że śmiertelność wewnątrzszpitalna oraz 30-dniowa jest wśród chorych 1,5-2-krotnie wyższa [12-14]. Również rokowanie odległe po zawale serca jest u chorych na cukrzycę mniej korzystne gdyż częściej dochodzi u nich do ponownych zawałów i niewydolności serca oraz zgonów tak, że zarówno roczna jak i 5-letnia śmiertelność jest wśród tych chorych 1,5 – 2 krotnie wyższa [15-18]. U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST współistnienie cukrzycy w rejestrze OASIS powodowało zwiększenie śmiertelności wewnątrzszpitalnej o 31% (2,9 vs. 2,0%) i 2-letniej o 44% (18 vs. 10%) [19]. W większości badań wykazano również, że w chorobie wieńcowej o stabilnym przebiegu chorzy na cukrzycę mają także gorsze rokowanie i wyższą śmiertelność niż osoby nieobciążone tą chorobą [12,13]. Nie dziwi więc fakt, że miażdżycza tętnic wieńcowych jest główną przyczyną zgonów chorych na cukrzycę typu 2 i aż 50-70% z nich umiera z jej powodu [12,13,20,21].

Znamiennie gorsze rokowanie wśród chorych na cukrzycę obserwuje się również po rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zarówno poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, jak i leczonych metodą angioplastyki [22]. W opracowaniu Carsona i wsp. [23], obejmującym 41 663 chorych na cukrzycę i 105 123 chorych bez cukrzycy, 30-dniowa

śmiertelność po chirurgicznej rewaskularyzacji była o 23% wyższa wśród chorych na cukrzycę (3,7 vs 2,7%). Szczególnie narażeni na ryzyko powikłań i zgonu byli chorzy wymagający insulinoterapii; wykazywali oni o 37% wyższą śmiertelność okołoperacyjną w porównaniu z chorymi pozostającymi na doustnym leczeniu hipoglikemizującym (4,6 vs 3,2%). Również 5-letnia przeżywalność była znacząco niższa wśród chorych na cukrzycę zarówno w badaniu BARI (81 vs 95%, $p<0,01$), jak i w opracowaniu Morris i wsp. (81 vs 92%, $p<0,01$) [24,25].

Pomimo coraz szerszego stosowania stentów, heparyn drobnocząsteczkowych, skojarzonego leczenia przeciwplatekowego, inhibitorów receptora płytkowego IIb/IIIa, a ostatnio stentów pokrytych lekami wyniki angioplastyki przezskórnej u chorych na cukrzycę zawsze pozostają gorsze w porównaniu z chorymi nieobciążonymi tym schorzeniem [18]. Znacznie częściej dochodzi u nich do incydentów wieńcowych zarówno w okresie wewnątrzszpitalnym, jak i w odległej obserwacji [12,18,22]. Spowodowane jest to zarówno większą skłonnością do ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie, jak i większą skłonnością do nawrotu zwężenia [11,17,21]. W dużym rejestrze opracowanym przez Marso i wsp. [26] śmiertelność szpitalna po elektrywnych zabiegach PCI była o 43% wyższa wśród chorych na cukrzycę (1,4 vs 0,8%, $p<0,001$) i niemal tyle samo; 46% po zabiegach wykonanych w trybie pilnym (12,7 vs 6,9%, $p<0,001$). Wyższa średnio o 1/3 częstość restenozy u chorych na cukrzycę zarówno po angioplastyce balonowej jak i implantacji stentu była przedmiotem licznych doniesień [12,18,22]. Zwiększona częstość restenozy wpływa na wyższą częstość incydentów sercowych, jak i może wpływać na wyższą śmiertelność wśród chorych z cukrzycą w odległej obserwacji [18,22].

Czynniki ryzyka

Z powyższych danych wynika, że cukrzyca jest chorobą szczególnie predysponującą do powstawania miażdżycy tętnic wieńcowych oraz jej powikłań. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest znacznie zwiększona akumulacja czynników ryzyka miażdżycy w tej grupie chorych. Należą do nich: zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, otyłość, zwłaszcza brzuszna, niewydolność nerek i dysfunkcja śródbłónka szczególnie częste wśród tych chorych. Obecność cukrzycy w sposób synergistyczny potęguje efekt działania powyższych czynników. Udowodniono, że dla każdego czynnika ryzyka miażdżycy współwystępowanie cukrzycy zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych 2-4-krotnie [27].

Ponadto sama cukrzyca powoduje zespół zaburzeń metabolicznych wybitnie sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Wśród patomechanizmów aterogennego działania cukrzycy wymienia się: hiperglikemię, insulinooporność [28,29], działanie prozakrzepowe [30,31], upośledzenie fibrynolizy [32], stymulowanie agregacji płytek [33-35] zwiększenie ekspresji molekuł adhezyjnych na powierzchni śródbłónka [36], pobudzanie reakcji zapalnych, indukowanie migracji i proliferacji komórek mięśniowych gładkich [37] oraz upośledzenie funkcji śródbłónka [38-40].

Strategie terapeutyczne

Złożone procesy patogenetyczne zachodzące w przebiegu cukrzycy oraz utrzymujące się wyraźnie gorsze wyniki leczenia chns u chorych na cukrzycę ugruntowały przekonanie, że efektywne postępowanie u tych chorych powinno mieć charakter wielokierunkowy. Logicznym wydaje się założenie, że skoro hiperglikemia jest jednym z kluczowych elementów powodujących ciąg zaburzeń metabolicznych to jej ścisła kontrola powinna mieć istotne znaczenie dla przebiegu i wyników leczenia chns. Rzeczywiście w kilku ważnych badaniach klinicznych wykazano, że rygorystyczna kontrola glikemii znamienne zmniejsza częstość występowania powikłań cukrzycy w obrębie małych naczyń, takich jak nefropatia,

retinopatia, neuropatia [12,28,41]. Jednak hipoteza, że ścisła kontrola glikemii zmniejsza ryzyko powikłań cukrzycy również w obrębie dużych naczyń znalazła jak dotąd jedynie umiarkowane potwierdzenie kliniczne. W badaniu DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) rygorystyczna kontrola poziomu glikemii wśród chorych na cukrzycę typu 1 zmniejszyła o połowę liczbę powikłań zależnych od makroangiopatii w stosunku do konwencjonalnie leczonych pacjentów, ale redukcja ta nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej [21]. W największym jak dotychczas, rekrutującym ponad 5 tysięcy chorych na cukrzycę typu 2, randomizowanym, prospektywnym badaniu porównującym strategię intensywnego i konwencjonalnego leczenia hipoglikemizującego – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) w 10-letniej obserwacji stwierdzono nieznamienne 10% redukcję zgonów zależnych od cukrzycy i również niezamienną, 6% redukcję śmiertelności całkowitej wśród chorych leczonych intensywnie [42]. Częstość zawałów serca zmniejszyła się wśród tych chorych o 16% (17,4 vs 14,7%, $p=0,052$), na pograniczu znamienności statystycznej. Z tego samego badania, a także z badań 4S, LIPID i CARE [17,25,43] wynika, że wyrównanie innych czynników ryzyka miażdżycy takich jak nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia lipidowe jest niemniej ważne, a może nawet ważniejsze niż kontrola glikemii. Badanie Steno 2 choć przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie chorych na cukrzycę typu 2 potwierdziło kluczowe znaczenie globalnej redukcji czynników ryzyka miażdżycy w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym wśród tych chorych [44]. W badaniu tym wykazano, że intensywne leczenie mające na celu osiągnięcie rygorystycznych parametrów wyrównania gospodarki węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii przynosi znamienne lepsze rezultaty niż terapia standardowa. Jasnym staje się, więc, że skuteczne leczenie cukrzycy nie powinno koncentrować się wyłącznie na wyrównaniu wskaźników gospodarki węglowodanowej.

Rewaskularyzacja przezskórna

Chorzy na cukrzycę stanowią od 16 do 35% pacjentów poddanych zabiegom rewaskularyzacji wieńcowej. Jak wspomniano wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę pomimo postępu jaki nastąpił w technice zabiegu oraz farmakoterapii okołozabiegowej pozostają gorsze w porównaniu z chorymi nieobciążonymi tą chorobą; częściej dochodzi u nich do incydentów wieńcowych zarówno w okresie wewnątrzzpitalnym, jak i w odległej obserwacji [11,12,17,21,25,44-47]. Do poważnych wczesnych powikłań tych zabiegów należą: zgony, zawały serca oraz pilne operacje pomostowania aortalno-wieńcowego, których całkowita częstość wynosiła około 4,9% w erze angioplastyki balonowej oraz poniżej 1% po wprowadzeniu angioplastyki z implantacją stentów [48]. W obserwacji odległej głównym ograniczeniem tej metody leczniczej jest nawrót zwężenia w miejscu poszerzenia, czyli restenoza. Jej częstość wynosi 30-50% po angioplastyce balonowej [48-63] i 25-35% w przypadku implantacji stentu [55,56,64-69], natomiast u chorych na cukrzycę jest około 1/3 wyższa sięgając 68% po angioplastyce balonowej [70,71]. Obecnie dzięki stosowaniu leków blokujących receptory płytkowe IIb/IIIa oraz stentów powlekanych lekami antymitotycznymi uzyskano dodatkową, istotną redukcję częstości restenoz u pacjentów z cukrzycą, tym niemniej jest ona ciągle wyższa niż wśród chorych bez cukrzycy [72-75].

Mechanizmy restenozy

Nawrót zwężenia po przezskórnej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych jest efektem uruchomienia naturalnych mechanizmów naprawczych w odpowiedzi na uraz mechaniczny. Najczęściej stosowana definicja „binarna” przyjmuje, że restenozę rozpoznaje się, gdy nawrót zwężenia redukuje ponad 50% średnicy światła naczynia.

Znamy 4 mechanizmy powstawania nawrotu zwężenia:

- Obkurczenie naczynia elastic recoil), jako wynik odruchowej reakcji na rozciągnięcie włókien elastycznych i medii.
- Tworzenie skrzepliny i aktywacja procesów zapalnych w miejscu interwencji jako reakcja na odsłonięcie warstwy podsródbłonkowej i stymulację przylegania i agregacji płytek krwi z uwolnieniem substancji chemotaktycznych i cytokin.
- Rozpłem neointimy i reendotelizacja w wyniku kolonizacji zakrzepu przez makrofagi i inne komórki zapalne, a następnie komórki mięśni gładkich i transformujące fibroblasty. Z czasem do neointimy zaczynają napływać komórki śródbłonka.
- Remodeling (przebudowa) naczynia jako reakcja na uszkodzenie ściany i zmianę składu białek przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Powyższe procesy przebiegają równolegle i nakładają się na siebie. Implantacja stentu prawie całkowicie niweluje mechaniczne obkurczanie naczynia i negatywny remodeling, ale z kolei nasila przerost neointimy na skutek nasilenia reakcji zapalnej. W badaniach doświadczalnych wykazano, że implantacja stentu powoduje przedłużoną akumulację i aktywację makrofagów oraz przedłużone wydzielanie interleukiny-8 i czynników chemotaktycznych [76-78]. Rozpłem neointimy jest wybitnie nasilony u pacjentów z cukrzycą [79,80]. Jedną z przyczyn tego zjawiska mogą stanowić czynniki miejscowe, czyli sprzyjająca powikłaniom morfologia zmian miażdżycowych, które w porównaniu do chorych bez cukrzycy są bardziej rozsiiane [81,82], mają większy rdzeń lipidowy z dużą zawartością makrofagów [83], częściej są owrzodzone i ze skrzeplinami [84], zajmują dystalne odcinki naczynia, a pozytywny remodeling i tworzenie krążenia obocznego są upośledzone [85,86].

Potencjalne czynniki pogarszające wyniki zabiegów PCI u pacjentów z cukrzycą

Czynnikiem metabolicznym, który może wpływać na wyniki rewaskularyzacji wieńcowej u chorych na cukrzycę jest hiperglikemia. Powoduje ona nasiloną glikację białek na drodze nieenzymatycznej, a w konsekwencji powstanie końcowych produktów

zaawansowanej glikacji (AGE – Advanced Glycation End Products). Te makrocząsteczki łatwo przyłączają immunoglobuliny i dopełniacz aktywując procesy zapalne, a ponadto wywierają szereg działań metabolicznych [87-89]. Wśród nich wymienia się: działanie prozakrzepowe [30], upośledzenie fibrynolizy [32], promowanie agregacji płytek [33-35], nasilenie stresu oksydacyjnego [90-92] zwiększenie ekspresji molekuł adhezyjnych na powierzchni śródbłonna [36], stymulowanie migracji leukocytów i proliferacji komórek mięśni gładkich [36]. Duże znaczenia przywiązuje się do indukowanego przez hiperglikemię upośledzenia funkcji śródbłonna [37-39], a szczególnie hamowania syntezy tlenu azotu i stymulowanie produkcji endoteliny – 1 [93,94].

Chociaż obecność hiperglikemii jest podstawą rozpoznania cukrzycy, to według wielu autorów równie ważną rolę w patofizjologii tej choroby odgrywają zaburzenia metabolizmu lipidów. Nie budzi obecnie wątpliwości fakt, że dyslipidemia cukrzycowa wywiera działania proaterogenne [95,96]. Natomiast jej wpływ na wyniki interwencji przezskórnych na naczyniach wieńcowych wciąż pozostaje niejasny. Wprawdzie stwierdzono istotne zmniejszanie częstości powikłań po PCI u chorych leczonych wysokimi dawkami statyny [97], jednak skuteczność tej terapii może wynikać z działania przeciwzapalnego.

Kolejnym czynnikiem mogącym zwiększać ryzyko powikłań po rewaskularyzacji wieńcowej u chorych na cukrzycę jest typowy dla tej choroby, uogólniony, przewlekły stan zapalny, który sprzyja progresji zmian miażdżycowych i może wpływać na wyniki interwencji przezskórnych. Końcowe produkty zaawansowanej glikacji uruchamiają procesy zapalne poprzez aktywację układu dopełniacza, a także poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych nasilają ekspresję cząstek adhezyjnych i stymulują produkcję chemokin i innych mediatorów zapalnych w tym interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy guza (TNF-tumor necrosis factor). Może to sprzyjać restenozie, ponieważ wykazano, że u chorych z nawrotem zwężenia ilość komórek zapalnych w neointymie jest znacznie zwiększona [98,99]. Wykazano także, że pobudzenie układu odpornościowego oceniane na podstawie stężenia

białka C-reaktywnego przed zabiegiem i po nim wiąże się z gorszymi wynikami rewaskularyzacji przezskórnej zarówno w obserwacji wczesnej jak i odległej [100-105].

W ostatnim czasie zwrócono uwagę na fakt, że obecność nefropatii znacznie zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. Może być to związane z zaburzeniami układu krzepnięcia u tych chorych, ponieważ wykazano, że zaburzenia hemostazy nasilają się wraz ze zwiększaniem albuminurii [106] oraz wraz ze wzrostem stężenia fibrynogenu w osoczu [107]. Ponadto wydalenie albumin koreluje ze stężeniem inhibitora aktywatora plazminogenu i czynnika VII, a także insulinoopornością [108]. Występowanie albuminurii wiąże się z prawie dwukrotnie wyższym ryzykiem zgonu po zabiegach przezskórnej rewaskularyzacji serca, głównie angioplastyce balonowej [109] oraz ze zwiększonym ryzykiem nawrotu zwężenia po implantacji stentu [110]. Problem ten nie był jak dotychczas przedmiotem szerszych badań. W ostatnich latach badania nad cukrzycą i chorobą wieńcową uległy wybitnej intensyfikacji. Poprawa wyników leczenia tj. zmniejszenia śmiertelności i liczby powikłań wśród tych chorych stały się wyzwaniem niemal każdego programu badawczego. Wprowadzenie intensywnej terapii przeciwplatekowej z użyciem tienopirydyn i inhibitorów receptora IIb/IIIa oraz stentów powlekanych substancjami antyproliferacyjnymi przyniosło poprawę wyników leczenia, nie wyrównało jednak szans chorych na cukrzycę. Świadomość złożoności procesów patogenetycznych zachodzących w cukrzycy rozpowszechniły przekonanie, że chorzy ci wymagają identyfikacji czynników decydujących o wyniku rewaskularyzacji i określenia ich roli z jednej strony oraz złożonego wieloczynnikowego podejścia terapeutycznego z drugiej. Pomimo zgromadzenia wielu danych odnośnie czynników mogących wpływać na gorsze wyniki rewaskularyzacji przezskórnej u chorych na cukrzycę ciągle niedostatecznie określono znaczenie każdego z nich. Co więcej brak jest dotychczas jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy stopień wyrównania zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy może mieć wpływ na wyniki tych zabiegów. W niniejszej pracy podjęto próbę oceny niektórych czynników, mogących mieć

wpływ na wynik rewaskularyzacji przezskórnej u chorych na cukrzycę.

CELE PRACY

Celem pracy była próba określenia wpływu zaburzeń metabolicznych oraz procesów zapalnych na bezpośrednie i odległe wyniki zabiegów rewaskularyzacji przezskórnej naczyń wieńcowych u chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą.

W szczególności celem badania było:

1. Ustalenie zależności pomiędzy wynikami rewaskularyzacji przezskórnej tętnic wieńcowych u chorych na cukrzycę a:
 - a. wyrównaniem glikemii,
 - b. wyrównaniem lipidemii,
 - c. wyrównaniem ciśnienia tętniczego,
 - d. insulinoopornością,
 - e. hiperinsulinemią,
 - f. nasileniem procesów zapalnych określanych przy pomocy wybranych wskaźników,
 - g. albuminurią.
2. Próba oceny znaczenia i wartości predykcyjnej powyższych czynników na wyniki PCI.
3. Próba oceny stopnia wyrównania cukrzycy na wyniki zabiegów przezskórnej rewaskularyzacji serca u chorych na cukrzycę.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Do badania włączono 102 kolejnych chorych 70 (69%) mężczyzn i 32 (31%) kobiety w wieku od 44 do 81 lat, średnio $60,7 \pm 8,7$ lat), z cukrzycą typu 2 hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu

Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od lutego 2003 do listopada 2004 i zakwalifikowanych do leczenia angioplastyką przezskórną na podstawie obrazu klinicznego i wyniku koronarografii. Nie włączano chorych, u których zabieg PCI wykonano w trybie natychmiastowym z powodu zawału serca z uniesieniem lub bez uniesienia odcinka ST, interwencja dotyczyła pomostu aortalno-wieńcowego, a także chorych z nawrotem zwężenia po uprzednio wykonanej angioplastyce.

Cukrzycę rozpoznawano na podstawie kryteriów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [111] tj. gdy przy obecności objawów stężenie glukozy w osoczu krwi żylniej na czczo przekraczało 126 mg% (7 mmol/l), lub przygodna glikemia była wyższa niż 200 mg% (11,1 mmol/l), lub też glikemia w teście obciążenia glukozą po 2 godzinach przekraczała 200mg% (11,1 mmol/l). Przy braku objawów konieczne do postawienia rozpoznania było stwierdzenie powyższych nieprawidłowości podczas dwóch pomiarów. U chorych na cukrzycę rozpoznaną uprzednio wykonywano profil dobowy glikemii według ogólnie przyjętych zasad celem oceny stopnia jej wyrównania [111].

Badanie angiograficzne tętnic wieńcowych jak i zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji serca wykonywano w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (Kierownik – dr hab. med. Krzysztof Żmudka) aparatem COROSKOP z zastosowaniem systemu analizy obrazu Hicor (Siemens, Erlangen). Badania wykonano w sposób typowy, z dostępu z tętnicy udowej metodą Seldingera, a w wypadku miażdżycy zarostowej tętnic biodrowych przez nakłucie tętnicy promieniowej. Za istotne uważano zwężenia redukujące powyżej 50% światło naczynia, zlokalizowane w głównych rozgałęzieniach tętnic wieńcowych. Morfologia zmian miażdżycowych została opisana wg zmodyfikowanej klasyfikacji AHA/ACC [112]. Chory był kwalifikowany do zabiegu angioplastyki przez uprawnionego, doświadczonego kardiologa inwazyjnego lub w pojedynczych przypadkach na wspólnej konsultacji kardiologiczno-kardiochirurgicznej w oparciu o obraz kliniczny i wynik koronarografii.

U wszystkich chorych włączonych do badania wykonano:

- analizę czynników ryzyka miażdżycy,
- ocenę stanu klinicznego z oceną klasy czynnościowej (wg CCS),
- analizę stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego,
- oznaczenie wskaźnika masy ciała i obwodu talii,
- elektrokardiogram spoczynkowy i elektrokardiograficzny test wysiłkowy,
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi,
- oznaczenia laboratoryjne:
 - stężenie **glukozy** na czczo,
 - poziom **hemoglobiny glikowanej**,
 - poziom **końcowych produktów glikacji**,
 - stężenie **insuliny** na czczo,
 - stężenie **fibrynogenu**,
 - stężenie **białka C-reaktywnego**,
 - stężenie **TNF-alfa**,
 - stężenie **lipidów**,
 - poziom **albuminurii**.

Analiza czynników ryzyka oraz stanu klinicznego

Charakterystykę badanej grupy wraz z czynnikami ryzyka i stosowanym leczeniem przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych.

Liczba chorych	102
Wiek (lata)	61,3±8,7
Kobiety	32 (31%)

Nadciśnienie tętnicze	76 (75%)
Dyslipidemia	72 (71%)
Palenie papierosów obecnie	11 (11%)
w przeszłości	58 (57%)
Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	39 (38%)
Przebyty zawał serca	21 (21%)
rewaskularyzacja chirurgiczna	6 (6%)
rewaskularyzacja przezskórna	34 (33%)
Istotne zwężenia tętnic obwodowych	21 (21%)
Dolegliwości stenokardialne	
CCS 0/I	17 (17%)
CCS II	49 (48%)
CCS III	36 (35%)
Leczenie kardiologiczne	
Inhibitory enzymu konwertującego	91 (89%)
Blokery rec. B-adrenergicznego	86 (84%)
Blokery kanałów wapniowych	42 (41%)
Nitraty	86 (84%)
Statyny	81 (79%)
Diuretyki	29 (28%)
Aspiryna	102 (100%)
Tiklopidyna	80 (78%)
Clopidogrel	18 (18%)
Leczenie diabetologiczne	
Dieta	6 (6%)
Środki doustne:	
Pochodne sulfonilomocznika	35 (34%)
Pochodne biguanidów	22 (22%)
Acarboza	12 (12%)
Insulina	49 (48%)

Ocena stanu klinicznego

Ocenę dolegliwości dławicowych przeprowadzono w oparciu o klasyfikację czynnościową nasilenia objawów choroby wieńcowej wg Canadian Cardiovascular Society (CCS): klasa 0 – brak dolegliwości stenokardialnych; klasa I - codzienna aktywność nie

powoduje objawów dusznicy bolesnej; klasa II - nieznaczne ograniczenie wydolności fizycznej z powodów objawów dusznicy bolesnej (objawy występują w czasie wysiłku fizycznego, po wejściu na II piętro, przejściu powyżej 200 m szybkim krokiem po równym terenie, występują dolegliwości poranne, lub dolegliwości występują na zimnie czy na wietrze); klasa III - istotne ograniczenie codziennej wydolności fizycznej z powodu bólów wieńcowych (spacer po równym terenie; 100-200m, lub wejście na I piętro); klasa IV - bóle wysiłkowe przy minimalnym wysiłku fizycznym, okresowo bóle spoczynkowe [113].

Oznaczenie wskaźnika masy ciała i obwodu talii

Wskaźnik masy ciała (BMI - body mass index) oznaczano wg wzoru: $BMI = \text{masa ciała w kg} / \text{wzrost w metrach do kwadratu}$. Obwód tali mierzono w pozycji stojącej w połowie odległości pomiędzy dolną krawędzią żeber a górną krawędzią talerza biodrowego [114].

Elektrokardiogram spoczynkowy

Badanie spoczynkowe EKG wykonywano u chorych w pozycji leżącej aparatem Marquette. Zapis krzywej EKG analizowano w 12-odprowadzeniach [115].

W spoczynkowym zapisie elektrokardiograficznym badanych chorych stwierdzono: cechy niedokrwienia mięśnia sercowego u 54 (53%) osób, cechy pełnościennego przebytego zawału mięśnia sercowego u 18 (17,6%) badanych, przy czym u 10 chorych stwierdzono dodatkowo cechy niedokrwienia mięśnia sercowego, cechy przerostu i przeciążenia lewej komory u 12 (11,8%) chorych, całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa u 7 (7%) chorych, a u 11 (10,8%) badanych nie stwierdzono zmian w zapisie krzywej EKG.

Elektrokardiograficzny test wysiłkowy

Elektrokardiograficzny test wysiłkowy był przeprowadzany według ogólnie przyjętych zasad, zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem Bruce'a na bieżni ruchomej (Marquette Case 16) lub na ergometrze rowerowym (MAX 1). Test oceniono jako dodatni w przypadku: 1)

wystąpienia typowego bólu zamostkowego; 2) wystąpienia zmian odcinka ST-T w postaci obniżek horyzontalnych lub zstępujących ≥ 1 mm (0,1mV) w stosunku do zapisu spoczynkowego, mierzonych w odległości 0,08s od punktu J lub uniesień o > 1 mm (0,1mV) w stosunku do linii izoelektrycznej, mierzonych od punktu J do 0,06s za nim przy braku obecności patologicznego załamka Q, w trzech kolejnych cyklach pracy serca [116].

Przed zabiegiem elektrokardiograficzny test wysiłkowy wykonano u 87 chorych (85%). U 15 (15%) chorych testu wysiłkowego nie wykonano ze względu na istotne zaburzenia rytmu i przewodzenia lub zniekształcenie ekg uniemożliwiające interpretację (8 chorych), a także zmiany zwyrodnieniowe w stawach biodrowych lub miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych (7 chorych).

Zapisy elektrokardiogramu jak i wyniki testu wysiłkowego nie były przedmiotem analiz. Ich wyniki brano pod uwagę w ocenie stanu klinicznego chorych, diagnostyce zawału serca w okresie okołozabiegowym oraz odległej obserwacji, w diagnostyce nawrotu zwężenia.

Pomiary ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia tętniczego były wykonywane przy pomocy sfingmomanometru rtęciowego w warunkach podstawowych w pozycji siedzącej zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [117]. Badanie wykonywano dwukrotnie po co najmniej dwuminutowej przerwie pomiędzy pomiarami. Do analizy brano pod uwagę średnią arytmetyczną z dwóch pomiarów zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [117].

Oznaczenia laboratoryjne

- stężenie **glukozy** na czczo oznaczano z krwi żyłnej metodą enzymatyczną, aparatem Olympus AU560 firmy Biomerieux [118],

- poziom **hemoglobiny glikowanej** oznaczano metodą wysokosprawnej ciśnieniowej chromatografii cieczowej - HPLC, aparatem Variant firmy BioRad [119],
- poziom **końcowych produktów zaawansowanej glikacji** określano metodą fluoroskopową, przy pomocy spektrofluorymetru Perkin Elmer [120],
- stężenie **insuliny** na czczo oznaczano metodą immunoradiometryczną aparatem Cobra 2 firmy Hewlett Packard [121],
- **insulinooporność** obliczano wg wzoru (HOMA-IR): stężenie insuliny na czczo ($\mu\text{U/ml}$) x stężenie glukozy na czczo (mmol/l) / 22.5 [122],
- stężenie **fibrynogenu** oznaczano metodą koagulometryczną aparatem Behring Coagulation Timer firmy Dade Behring [123],
- stężenie **białka C-reaktywnego (CRP)** oznaczano metodą immunoturbidymetryczną o wysokiej czułości aparatem Dimension Xpand firmy Dade Bering [124],
- stężenie **TNF-alfa** oznaczano testem ELISA aparatem Multiscan EX firmy Labsystems,
- ilość **albumin** w dwunastogodzinnej zbiórce moczu oznaczano metodą immunoturbidymetryczną, aparatem Dimension RXL MAX firmy Dade Bering [125],
- stężenie **lipidów** oznaczano metodą enzymatyczną, aparatem Olympus AU560 firmy Biomerieux, stężenie frakcji LDL-cholesterolu wyliczano zgodnie ze wzorem Friedewald'a [126,127].

Ocena kliniczna chorych, elektrokardiograficzna próba wysiłkowa, pomiar BMI, obwodu talii, ciśnienia tętniczego oraz badania stężenia glukozy, insuliny, poziomu hemoglobiny glikowanej, insulinooporności, końcowych produktów glikacji i lipidów były przeprowadzone przed lub w dniu zabiegu oraz po 3 i 6 miesiącach od interwencji. Badania stężenia hs-CRP i fibrynogenu wykonano w dniu zabiegu i 3 miesiące po nim, a stężenie TNF-alfa oraz ilość albumin w moczu przed i 3 miesiące po interwencji.

Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji

Przeważającą większość zabiegów PCI wykonano bezpośrednio po wykonanej koronarografii w czasie jednego zabiegu. Technika zabiegu oraz zakres rewaskularyzacji uzależniony był od decyzji operatora, przy założeniu zaopatrzenia wszystkich istotnie zwężonych naczyń, jeśli było to technicznie możliwe i celowe. Chorzy otrzymywali wstępne leczenie dwoma lekami przeciwplatekowymi, a jeśli okres ten był krótszy niż 48 godzin na stole zabiegowym otrzymywali dawkę 300 mg kłopidogrelu. W czasie zabiegu chorzy otrzymywali heparynę niefrakcjonowaną w dawce powodującej wydłużenie ACT powyżej 300 sek. Z uwagi na brak finansowania nie stosowano planowego użycia inhibitorów receptora IIb/IIIa rezerwując je dla sytuacji „bail-out”. Powyższa sytuacja miała miejsce podczas jednego zabiegu.

Angioplastykę 1-naczyniową wykonano u 76 chorych, dwunaczyniową u 24 chorych, a trójnaczyniową u 2 chorych. U 10 osób poszerzono więcej niż jedną zmianę w obrębie tego samego naczynia, przy czym 8 zmian dotyczyło bifurkacji. Szczegółową charakterystykę zmian w naczyniach wieńcowych oraz wykonanych zabiegów przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka angiograficzna chorych.

Choroba wieńcowa	
jednonaczyniowa	69 (68%)
dwunaczyniowa	25 (25%)
trójnaczyniowa	8 (8%)
Ilość zmian poddanych interwencji*	132
Typ zmian	
A	16 (12%)
B1	32 (24%)
B2	44 (33%)
C	40 (30%)
Rodzaj zabiegu	
Angioplastyka balonowa	39 (30%)
Implantacja stentu	93 (70%)
w tym stenty powlekane	8 (6%)
Poszerzane naczynia	138
Gałąź zstępująca przednia	52 (38%)
Gałąź przekątna	16 (12%)
Gałąź okalająca i brzeżna	38 (28%)
Prawa tętnica wieńcowa	32 (23%)

* - w tym 8 bifurkacji

U wszystkich chorych po zabiegu oceniano stan kliniczny, wykonywano badania elektrokardiograficzne, a w wybranych przypadkach monitorowano stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego. W okresie okołozabiegowym zawał serca definiowano jako pojawienie się nowego załamka Q w dwóch lub więcej odprowadzeniach elektrokardiograficznych i/lub wzrost stężenia kinazy kreatynowej powyżej trzykrotności górnej granicy normy. U jednego chorego (0,98%) w trzeciej dobie po PCI gałęzi zstępującej przedniej z implantacją stentu wystąpiła ostra zakrzepica w implantowanym stencie skutecznie leczona ponowną angioplastyką i wlewem ReoPro. Ponadto, u trzech chorych stwierdzono bezobjawowy wzrost stężenia kinazy kreatynowej przekraczający trzykrotność górnej granicy normy. Łącznie okołozabiegowy zawał serca rozpoznano u 4 (3,95%) chorych.

Obserwacja odległa i monitorowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Chorych obserwowano do upływu roku od zabiegu PCI, dokonując wizyt kontrolnych po 3, 6 i 12 miesiącach. Za niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe uznawano zgon, zawał serca niezakończony zgonem, nawrót zwężenia oraz ponowną rewaskularyzację. Przyczynę zgonu ustalano na podstawie rozmów z rodziną i jeśli chory zmarł w szpitalu na podstawie dokumentacji lekarskiej. Rozpoznanie zawału serca weryfikowano w oparciu o posiadaną dokumentację oraz wyniki badań ekg i ewentualnie echokardiograficzne. Ponowną koronarografię wykonywano, gdy stan kliniczny chorego i/lub testy czynnościowe sugerowały istotne niedokrwienie mięśnia sercowego. Ponowną rewaskularyzację definiowano jako interwencję przezskórną bądź kardiochirurgiczną z powodu nawrotu zwężenia i/lub progresji zmian miażdżycowych. Restenozę określano jako nawrót zwężenia powyżej 50% w obrębie wcześniej poszerzanej zmiany miażdżycowej z marginesem obejmującym 5 mm naczynia proksymalnie i dystalnie od brzegów zmiany.

Analiza statystyczna

Przeanalizowano parametry wyrównania cukrzycy przed zabiegiem i w okresie obserwacji jak i również odsetek chorych wyrównanych w zakresie poszczególnych parametrów. Porównano wskaźniki metaboliczne oraz stężenie czynników zapalnych jak i albuminurii w ciągu okresu obserwacji. Zmienne ciągłe scharakteryzowano przy pomocy średnich i odchyłeń standardowych. Różnice między wartościami średnimi weryfikowano przy pomocy testu t-Studenta, gdy rozkład zmiennych był normalny, w innych przypadkach stosując test U-Mann-Whitney'a. Różnice w zmiennych jakościowych (kategoryzowanych) weryfikowano testem Chi², przy małych liczebnie grupach w tabelach czteropolowych, stosując test Fishera.

W dalszej analizie porównywano wartości analizowanych parametrów przed zabiegiem oraz w okresie obserwacji pomiędzy chorymi, u których nie wystąpiły niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe, a chorymi, u których stwierdzono obecność niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE). Ponieważ różne czynniki mogły wpływać na poszczególne składniki MACE, grupę tą dodatkowo podzielono na podgrupy: chorych, u których doszło do nawrotu zwężenia w poszerzanym naczyniu i chorych, u których wystąpił zgon lub zawał serca niezakończony zgonem. Grupę MACE i podgrupy porównano z chorymi bez MACE. Przeanalizowano częstość MACE u chorych wyrównanych i niewyrównanych z zakresie poszczególnych parametrów, a także wartości średnie dla każdego parametru w poszczególnych grupach. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu „Statistica 7”, przyjmując za istotne statystycznie $p < 0,05$.

Wstępną identyfikację czynników ryzyka przeprowadzono przy pomocy analizy wariancji w zakresie porównań trzech grup, a przy pomocy testu Studenta przy porównywaniu dwóch grup. Wstępnie kwalifikowano do dalszej analizy te zmienne, które w analizie jednoczynnikowej wykazywały zróżnicowanie przynajmniej na poziomie $\alpha=0,20$. Ta wysoka wartość poziomu istotności na tym etapie zabezpiecza nas przed ewentualnym pochopnym wyeliminowaniem czynnika, który w analizie jednowymiarowej nie wykazuje wysokiej istotności, a we współdziałaniu z innymi czynnikami może okazać się ważnym.

W analizie wieloczynnikowej wykorzystano analizę dyskryminacyjną oraz modele regresji logistycznej. Analiza dyskryminacyjna pozwala znaleźć reguły przyporządkowania obiektów do podzbiorów, co w naszym zagadnieniu oznacza poszukiwanie optymalnej kombinacji czynników rokowniczych, która pozwala przewidywać wystąpienie MACE. Uzyskane funkcje klasyfikacyjne umożliwiają prognozowanie wystąpienia niekorzystnego zdarzenia u nowych pacjentów.

Podobne zadanie ma regresja logistyczna. Dodatkowo umożliwia ona zmierzenie ryzyka względnego (w układzie niezależnych czynników rokowniczych) i ocenienie ważności tych czynników.

W obydwu metodach analizy wielowymiarowej zastosowano procedurę krokowej eliminacji zmiennych nieistotnych, w wersji zstępującej. Eliminowano po jednej zmiennej nieistotnej, wybierając w każdym kroku procedury tę, która ma największą wartość p . Eliminowanie czynników kończy się gdy wszystkie zmienne w modelu są istotne na przyjętym poziomie istotności. Ze względu na naturalne powiązanie cech statystycznych charakteryzujących pacjenta i proces chorobowy i związane z tym powtarzanie informacji najczęściej jest tak, że nie wszystkie zmienne istotne w analizie jednoczynnikowej, pozostają takimi w analizie wieloczynnikowej.

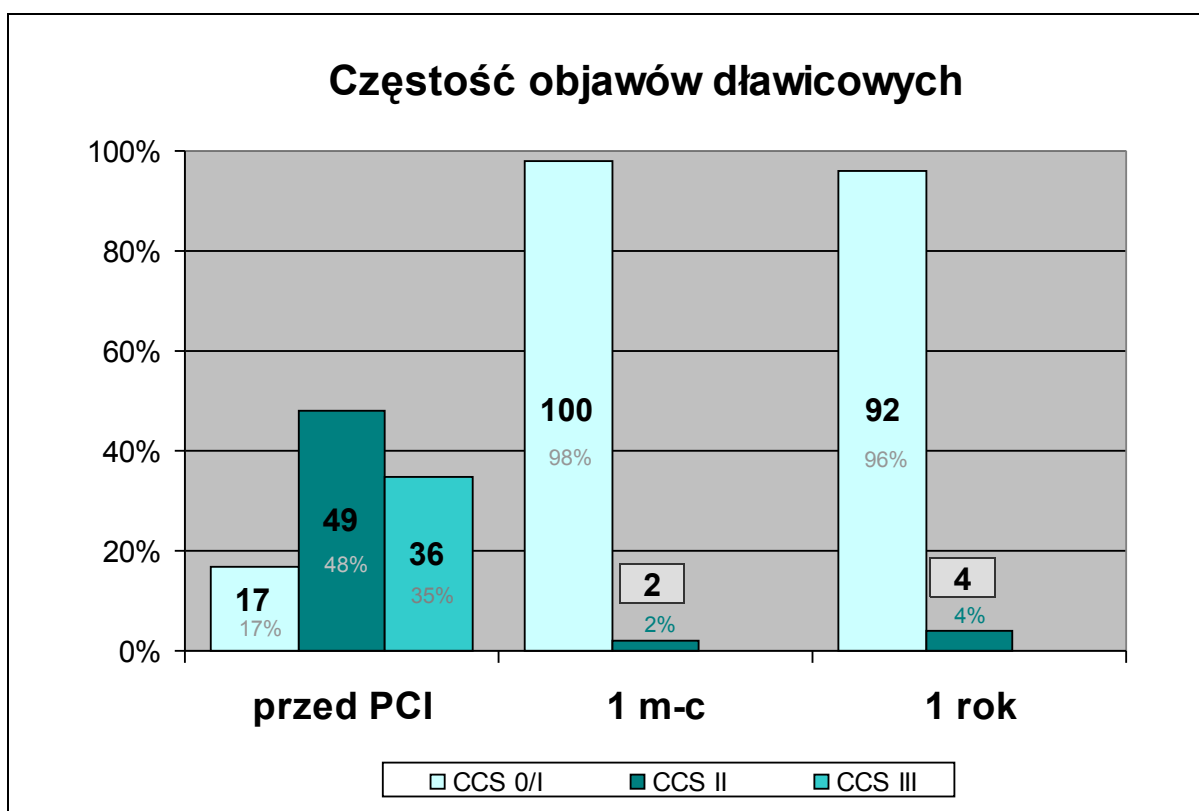
Zastosowano też regresję logistyczną, w których zmienną objaśniającą jest liczba (z góry ustalonych) czynników ryzyka.

WYNIKI

Ocena stanu klinicznego i wyniki obserwacji klinicznej

Przed zabiegiem angioplastyki u 36 (35,3%) badanych stwierdzono dusznicę bolesną w klasie CCS III, u 49 (48,1%) chorych w klasie CCS II, a 17 (16,7%) zaliczono do klasy CCS 0/I (Rycina 1). Częstość występowania objawów dusznicy bolesnej jak i klasa CCS zmniejszyła się znacznie po zabiegu rewaskularyzacji serca (Rycina 1). Miesiąc po interwencji objawy dusznicy bolesnej w klasie CCS I obserwowano u 4 (3,9%) osób, a w klasie CCS II u 2 chorych (1,9%). W końcowym okresie obserwacji tj. 12 miesięcy po zabiegu wśród 96 żyjących chorych 4 (4,2%) miało objawy dusznicy bolesnej w stopniu CCS II. Pozostali chorzy nie mieli dolegliwości stenokardialnych lub były one o bardzo niewielkim nasileniu.

Rycina 1. Częstość występowania dolegliwości stenokardialnych przed zabiegiem i w okresie obserwacji.



Podczas rocznego okresu obserwacji niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 32 (31,4%) chorych. Spośród nich 6 (5,9%) chorych zmarło: 5 z powodu zawału serca, 1 w wyniku udaru krwotocznego mózgu. Wśród pięciu chorych z zawałem serca zakończonym zgonem w trzech przypadkach stwierdzono uniesienie odcinka ST w EKG, przy czym u dwóch z nich zmiany elektrokardiograficzne wskazywały na niedokrwienie mięśnia sercowego w obszarze zaopatrywanym przez tętnicę wcześniej poddaną rewaskularyzacji, a u jednego chorego dotyczyły innej lokalizacji. U pozostałych dwóch zmarłych chorych doszło do nagłego zatrzymania krążenia, a zawał serca uznano za najbardziej prawdopodobną przyczynę zgonu z uwagi na obecność poprzedzającego bólu wieńcowego. U jednego chorego w 3 miesiące po PCI wystąpił udar krwotoczny zakończony zgonem. U 5 (4,9%) chorych wystąpił zawał serca niezakończony zgonem, w tym u dwóch z uniesieniem odcinka ST, a u trzech na podstawie objawów klinicznych i wzrostu enzymów wskaźnikowych rozpoznano zawał bez uniesienia odcinka ST. U czterech chorych z zawałem serca niezakończonym zgonem wykonano ponowną koronarografię, jedna chora nie zgłosiła się na badanie. Dwoje chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST było leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową, w ramach ostrego dyżuru: u jednej chorej po PCI GPZ przyczyną zawału była niedrożność PTW, u drugiego chorego w 6 tygodni po PCI PTW wystąpiła podostra zakrzepica w implantowanym stencie. U pozostałych dwojga chorych koronarografię wykonano w trybie planowym. U jednej chorej przyczyną zawału było zamknięcie GPZ wywołane kolejnym nawrotem zwężenia, u drugiego chorego po PCI GB LTW, za przyczynę zawału uznano istotną progresję zwężenia w PTW.

Ponadto w ciągu rocznej obserwacji kontrolną koronarografię wykonano u 28 chorych z powodu nawrotu dolegliwości stenokardialnych lub ewidentnego pogorszenia parametrów testu wysiłkowego. Nawrót zwężenia w miejscu poszerzanym stwierdzono u 22 w tym u 2 nawrót zwężenia wystąpił po angioplastyce balonowej, a u 20 stwierdzono restenozę w

stencie. U 4 chorych stwierdzono niewielką, niewymagającą interwencji progresję zmian miażdżycowych w naczyniach niepoddanych zabiegowi PCI, u pozostałych 2 chorych nie wykazano nawrotu zwężenia ani progresji zmian miażdżycowych. U dwojga chorych nawrót zwężenia wystąpił dwukrotnie.

Wszyscy chorzy z nawrotem zwężenia jak i istotną progresją miażdżycy zostali poddani ponownej rewaskularyzacji; 24 ponownej angioplastyce, a 2 skierowano do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego. W sumie nawrót zwężenia rozpoznano u 22 (21,6%) chorych, w tym u 2 dwukrotnie, a istotną progresję miażdżycy u 2 (1,9%) osób. Szczegółowe dane dotyczące niekorzystnych wydarzeń sercowo-naczyniowych przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Analiza niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie rocznej obserwacji.

MACE	liczba chorych
zgon	6 (5,9%)
przyczyna:	
zawał serca	5 (4,9%)
udar mózgu	1 (1%)
zawał serca niezakończony zgonem	5 (4,9%)
przyczyna:	
podostra zakrzepica w stencie	1
progresja miażdżycy	2
restenoza	1
nieznana (brak koronarografii)	1
restenoza	22 (21,6%)
GPZ/GP	13
GO/GB	3
PTW	6
Istotna progresja miażdżycy	2 (1,9%)
Ponowna rewaskularyzacja	26 (25,5%)
w tym PCI	24
CABG	2
Zawał serca łącznie	10 (9,8%)
MACE łącznie	32 (31,4%)
MACE wielokrotny	2 (1,9%)

Wskaźniki wyrównania cukrzycy, czynniki zapalne i albuminuria przed zabiegiem i w okresie obserwacji

Stopień wyrównania cukrzycy

Wartości parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego przed zabiegiem i w okresie obserwacji przedstawiono w Tabeli 4. W ciągu okresu obserwacji stwierdzono niewielką tendencję do zmniejszania poziomu hemoglobiny glikowanej, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu, triglicerydów i wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, wzrostu poziomu AGE, średniego stężenia frakcji HDL cholesterolu oraz glikemii na czczo, natomiast średnia wartość ciśnienia rozkurczowego nie uległa zmianie. Obserwowane zmiany nie były istotne statystycznie.

Tabela 4. Wskaźniki wyrównania cukrzycy przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

parametr	przed zabiegiem	po zabiegu	p
Glukoza (mg/dl)	143,1±50,4	145,8±44,1	0,644
HbA1C (%)	7,0±1,3	6,9±1,2	0,673
AGE	95,5±32,2	105,2±34,7	0,142
Triglicerydy (mg/dl)	158,5±104,5	154,7±89,8	0,325
Cholesterol (mg/dl)	195,7±53,7	189,1±44,4	0,548
LDL (mg/dl)	120,1±40,1	115,4±35,8	0,340
HDL (mg/dl)	45,3±11,7	45,8±10,9	0,695
CTK skurczowe (mmHg)	135,8±19,2	134,1±16,4	0,536
CTK rozkurczowe (mmHg)	83,4±8,6	83,4±6,4	0,534

Analizę częstości występowania optymalnego wyrównania parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego przed zabiegiem przezskórnej rewaskularyzacji serca i w okresie obserwacji przedstawiono na Rycinie 2. Za optymalne wyrównanie poszczególnych parametrów przyjęto następujące wartości: hemoglobina

glikowana < 6,5%, cholesterol całkowity < 200 mg/dl, cholesterol frakcja LDL < 100 mg/dl, cholesterol frakcja HDL > 40 mg/dl dla mężczyzn i > 50 mg/dl dla kobiet, triglicerydy < 150 mg/dl, ciśnienie tętnicze < 130/80 mmHg. Średnie wartości stężeń wraz z odchyleniami standardowymi powyższych parametrów dla chorych wyrównanych i niewyrównanych podano w Tabeli 5. Stwierdzono nieznamienny statystycznie trend w kierunku poprawy częstości wyrównania wskaźników gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego.

Rycina 2. Odsetek chorych z prawidłowymi parametrami wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego przed zabiegiem i po nim.

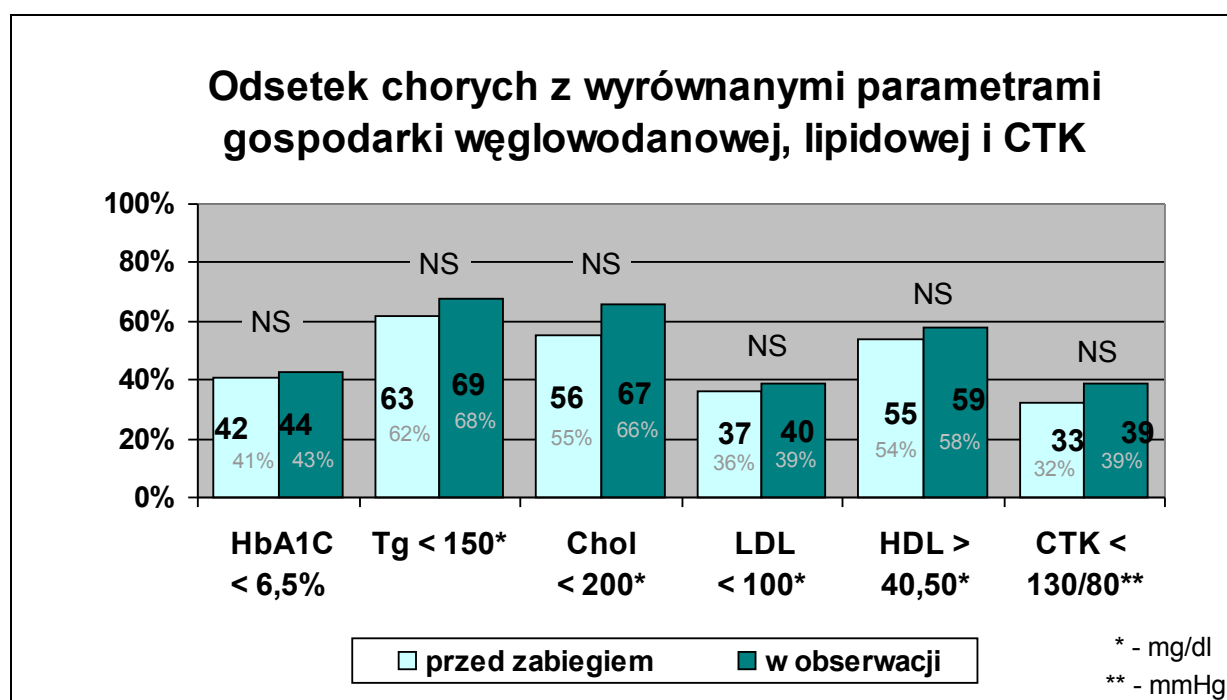


Tabela 5. Porównanie średnich stężeń poszczególnych parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego wśród chorych wyrównanych i niewyrównanych w dniu zabiegu i w okresie obserwacji.

parametr	grupa wyrównana	grupa niewyrównana
HbA1C < 6,5 (%) (przed zabiegiem)	5,7±0,4	7,8±1,0
HbA1C < 6,5 (%) (średnia z obserwacji)	5,8±0,4	7,7±0,9
Triglicerydy (mg/dl) (przed zabiegiem)	108,0±25,6	154,7±89,8
Triglicerydy (mg/dl) (średnia z obserwacji)	106,3±29,5	246,6±121,9
Cholesterol (mg/dl) (przed zabiegiem)	158,3±26,1	239,7±43,6
Cholesterol (mg/dl) (średnia z obserwacji)	164,4±27,0	235,3±32,8
LDL (mg/dl) (przed zabiegiem)	80,4±15,5	142,0±31,2
LDL (mg/dl) (średnia z obserwacji)	77,4±13,8	133,1±28,4
HDL (mg/dl) (K) (przed zabiegiem)	40,9±5,5	67,0±17,8
HDL (mg/dl) (K) (średnia z obserwacji)	40,3±5,0	64,1±17,2
HDL (mg/dl) (M) (przed zabiegiem)	34,4±4,1	51,9±18,0
HDL (mg/dl) (M) (średnia z obserwacji)	34,1±3,7	51,1±16,2
CTK skurczowe (mmHg) (przed zabiegiem)	117,3±5,9	144,6±16,9
CTK rozkurczowe (mmHg) (przed zabiegiem)	77,6±5,0	86,2±8,5
CTK skurczowe (mmHg) (w obserwacji)	118,9±4,5	143,8±13,8
CTK rozkurczowe (mmHg) (w obserwacji)	78,6±3,8	86,5±5,8

K – kobiety, M – mężczyźni

Poziom insuliny i insulinooporność

Średnie wartości stężeń insuliny, poziomu insulinooporności, wskaźnika masy ciała i obwodu talii przed zabiegiem i w okresie obserwacji przedstawiono w Tabeli 6. W porównaniu do wartości wyjściowych stwierdzono niewielki nieznamienisty wzrost stężenia insuliny w okresie obserwacji, natomiast insulinooporność wskaźnik masy ciała i obwód talii nie uległy zmianie.

Tabela 6. Porównanie średnich wartości insulinemii, insulinooporności, BMI i obwodu talii przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

parametr	przed zabiegiem	po zabiegu	p
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	18,0 $\pm$ 0,7	19,2 $\pm$ 0,7	0,339
Insulinooporność	6,25 $\pm$ 3,7	6,8 $\pm$ 4,3	0,340
BMI	28,4 $\pm$ 4,3	28,2 $\pm$ 4,5	0,774
Obwód talii (cm) (K+M)	100,9 $\pm$ 11,0	100,0 $\pm$ 12,1	0,685
Obwód talii (cm) (K)	103,6 $\pm$ 12,2	103,4 $\pm$ 13,1	0,939
Obwód talii (cm) (M)	99,6 $\pm$ 10,1	98,8 $\pm$ 11,3	0,641

Porównując odsetki chorych z prawidłowymi wskaźnikami masy ciała i obwodem talii przed zabiegiem i po nim stwierdzono niewielką tendencję do poprawy częstości występowania prawidłowych parametrów (Rycina 3). Średnie ich wartości dla chorych z prawidłowymi oraz podwyższonymi parametrami masy ciała przedstawiono w Tabeli 7.

Rycina 3. Odsetki chorych z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała i obwodem talii przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

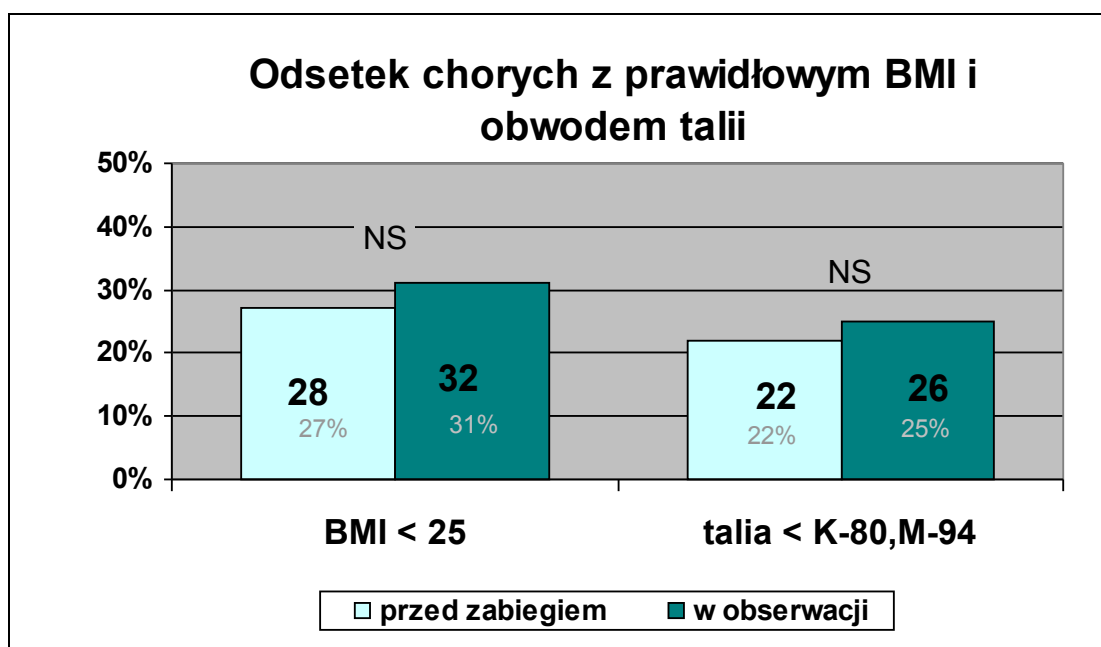


Tabela 7. Porównanie średnich wartości u chorych z prawidłowym i podwyższonym wskaźnikiem masy ciała i obwodem talii.

parametr	prawidłowe wartości	podwyższone wartości
BMI (przed zabiegiem)	23,5±1,2	30,2±3,6
BMI (w okresie obserwacji)	23,2±1,5	30,4±3,4
Obwód talii (cm) (K) (przed zabiegiem)	77*	104,4±11,4
Obwód talii (cm) (K) (w obserwacji)	78*	104,2±12,5
Obwód talii (cm) (M) (przed zabiegiem)	88,8±2,9	104,4±8,3
Obwód talii (cm) (M) (w obserwacji)	87,5±3,2	105,2±9,0

M – mężczyźni, K – kobiety, * - 1 osoba

Czynniki zapalne

Średnie wartości stężeń CRP, fibrynogenu i TNF-alfa oraz albuminurii przed zabiegiem i w okresie obserwacji przedstawiono w Tabeli 8. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie stężenia hs-CRP i niezamienny spadek stężenia TNF-alfa, natomiast poziom fibrynogenu i albuminurii nie uległy zmianie w trakcie obserwacji.

Tabela 8. Porównanie średnich wartości stężeń czynników zapalnych i albuminurii przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

parametr	przed zabiegiem	po zabiegu	p
hs-CRP (mg/l)	5,5±6,7	3,8±3,4	0,032
Fibrynogen (g/l)	3,8±1,2	3,7±1,1	0,583
TNF (pg/ml)	5,9±3,7	4,6±3,9	0,516
Albuminuria (mg/d)	35,6±54,8	38,0±84,2	0,798

Porównanie odsetka chorych z prawidłowym stężeniem białka C-reaktywnego, fibrynogenu, przed zabiegiem PCI i w okresie obserwacji przedstawiono na Rycinie 4. Za prawidłowe przyjęto następujące wartości poszczególnych parametrów: hs-CRP < 3 mg/l, fibrynogen < 3,5 g/l, albuminuria < 30 mg/dobę. Średnie wartości stężeń tych parametrów dla chorych z wartościami prawidłowymi i podwyższonymi podano w Tabeli 9. Stwierdzono

znamiennie zwiększenie odsetka chorych z prawidłowym stężeniem białka C-reaktywnego w trakcie obserwacji (41 vs 60%, $p=0,014$).

Rycina 4. Odsetki chorych z prawidłowym stężeniem białka C-reaktywnego i fibrynogenu oraz albuminurią przed zabiegiem i po nim.

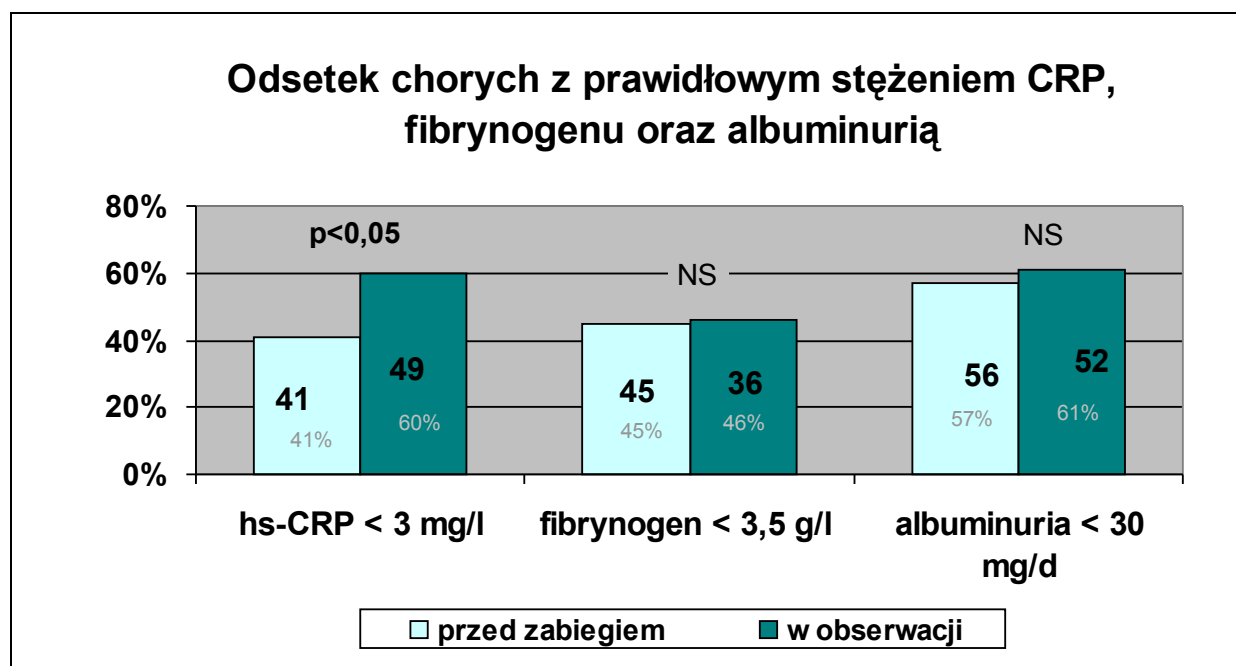


Tabela 9. Porównanie stężenia białka C-reaktywnego, fibrynogenu i albuminurii w grupie z prawidłowymi i podwyższonymi wartościami przez zabiegiem i w okresie obserwacji.

parametr	prawidłowe wartości	podwyższone wartości
CRP (w dniu zabiegu)	1,6±0,6	8,1±7,7
CRP (w okresie obserwacji)	1,7±0,6	6,7±3,7
Fibrynogen (mg/l) (w dniu zabiegu)	2,8±0,35	4,7±0,9
Fibrynogen (mg/l) (3 m-ce po zabiegu)	2,8±0,4	4,5±0,8
Mikroalbuminuria (mg/d) (przed zabiegiem)	10,2±8,0	91,7±71,2
Mikroalbuminuria (mg/d) (3 m-ce po zabiegu)	7,8±7,3	118,4±128,3

Wpływ czynników klinicznych, metabolicznych i zapalnych na wyniki odległe zabiegów PCI

Charakterystyka kliniczna oraz angiograficzna badanych grup chorych

Chorych z i bez MACE porównano pod względem stanu klinicznego, parametrów angiograficznych oraz stosowanego leczenia farmakologicznego. Z uwagi na fakt, że inne czynniki mogły być odpowiedzialne za zgon i zawał serca, a inne za nawrót zwężenia przeprowadzono dodatkowe porównanie chorych bez MACE z chorymi z restenozą, jak i z tymi, którzy zmarli lub wystąpił u nich zawał serca. Wyniki analizy przedstawiono w Tabeli 10.

Grupa i podgrupy chorych z MACE nie różniły się od chorych bez niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych zakresie danych angiograficznych, natomiast stwierdzono istotnie mniejszy odsetek chorych palących papierosy w przeszłości wśród chorych z restenozą w porównaniu do chorych bez MACE (32 vs 64%, $p=0,031$), a także trend w kierunku częstszego leczenia insuliną ($p = 0,066$) oraz rzadszego pochodnymi sulfonilomocznika ($p = 0,056$) chorych, u których wystąpił zgon lub zawał serca.

Tabela 10. Analiza danych klinicznych, angiograficznych oraz stosowanej farmakoterapii u chorych z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i bez tych incydentów.

	bez MACE	MACE	restenoza	zawał zgon	p
Czynniki ryzyka					
Liczba chorych	70	32	22	11	
Wiek (lata)	60±8,7	63±8,3	61±7,4	64±9,1	NS
Kobiety	19 (27%)	13 (41%)	9 (41%)	5 (36%)	NS
Nadciśnienie tętnicze	51 (73%)	25 (78%)	17 (77%)	9 (82%)	NS
Dyslipidemia	51 (73%)	21 (66%)	14 (64%)	8 (73%)	NS
Palenie papierosów					
obecnie	8 (11%)	3 (9%)	2 (10%)	1 (9%)	NS
w przeszłości	45 (64%)	13 (41%)	7 (32%)	6 (55%)	0,03
Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	25 (36%)	14 (44%)	9 (41%)	6 (55%)	NS
Przebyty					
zawał serca	14 (20%)	7 (22%)	4 (18%)	3 (27%)	NS
rewaskularyzacja chirurgiczna	4 (6%)	2 (9%)	1 (5%)	1 (9%)	NS
rewaskularyzacja przezskórna	22 (31%)	12 (38%)	7 (32%)	5 (45%)	NS
Dolegliwości stenokardialne przed PCI					
CCS 0/I	13 (19%)	4 (13%)	3 (14%)	1 (9%)	NS
CCS II	32 (46%)	17 (53%)	11 (50%)	6 (55%)	NS
CCS III	25 (36%)	11 (34%)	8 (36%)	4 (36%)	NS
Dane angiograficzne					
Choroba wieńcowa					
jednonaczyniowa	49 (70%)	20 (63%)	14 (64%)	6 (55%)	NS
dwunaczyniowa	17 (24%)	8 (25%)	5 (22%)	4 (36%)	NS
trójnaczyniowa	4 (6%)	4 (12%)	3 (14%)	1 (9%)	NS
Ilość zmian poddanych interwencji na chorego	1,3	1,3	1,4	1,3	NS
Typ zmiany					
A	13 (14%)	3 (7%)	2 (7%)	1 (7%)	NS
B1	23 (26%)	9 (21%)	6 (20%)	3 (21%)	NS
B2	28 (31%)	16 (37%)	11 (37%)	5 (36%)	NS
C	25 (28%)	15 (35%)	11 (37%)	5 (36%)	NS
Rodzaj zabiegu					
Angioplastyka balonowa	24 (27%)	15 (35%)	11 (37%)	4 (29%)	NS

Implantacja stentu	65 (73%)	28 (65%)	19 (63%)	10 (71%)	NS
w tym stenty powlekane	6 (7%)	2 (5%)	2 (6%)	0	NS
Poszerzane naczynie	91	47	33	15	
Gałąź zstępująca przednia	34 (37%)	18 (38%)	15 (45%)	4 (27%)	NS
Gałąź przekątna	9 (10%)	7 (15%)	5 (15%)	2 (13%)	NS
Gałąź okalająca i brzeżna	25 (28%)	13 (28%)	7 (21%)	6 (40%)	NS
Prawa tętnica wieńcowa	23 (25%)	9 (19%)	6 (18%)	3 (20%)	NS
Leczenie kardiologiczne					
Inhibitory enzymu konwertującego	64 (91%)	27 (84%)	19 (86%)	9 (82%)	NS
Blokery rec. B-adrenergicznego	60 (86%)	26 (81%)	19 (86%)	8 (73%)	NS
Blokery kanałów wapniowych	28 (40%)	14 (44%)	9 (41%)	6 (55%)	NS
Nitraty	58 (83%)	28 (87%)	20 (91%)	9 (82%)	NS
Statyny	55 (79%)	26 (81%)	17 (77%)	9 (82%)	NS
Diuretyki	19 (27%)	10 (31%)	6 (27%)	4 (36%)	NS
Aspiryna	70	32	22	11	NS
Ticlopidyna	57 (81%)	23 (72%)	16 (73%)	8 (73%)	NS
Clopidogrel	11 (16%)	7 (22%)	5 (23%)	2 (18%)	NS
Leczenie diabetologiczne					
Dieta	5 (7%)	1 (1%)	1 (5%)	0	NS
Leki doustne:					
Pochodne sulfonilomocznika	27 (39%)	8 (25%)	7 (32%)	1 (9%)[†]	NS
Metformina	17 (24%)	5 (16%)	4 (18%)	2 (18%)	NS
Acarboza	7 (10%)	5 (16%)	4 (18%)	1 (9%)	NS
Insulina	30 (43%)	19 (59%)	11 (50%)	8 (72%)[‡]	NS

[†] - p = 0,056 rzadsze zażywanie p. sulfonilomocznika w podgrupie zawał i zgon niż w grupie bez MACE

[‡] - p = 0,066 (częstsze stosowanie insuliny w podgrupie zawał i zgon niż w grupie bez MACE)

Analiza częstości występowania MACE u chorych z prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami parametrów metabolicznych i zapalnych

W celu ustalenia, czy wyrównanie parametrów metabolicznych oraz prawidłowe wartości czynników zapalnych wpływają na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę, przeanalizowano częstość występowania MACE u chorych z prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami poszczególnych parametrów.

Za optymalne przyjęto następujące wartości: hemoglobina glikowana < 6,5%, cholesterol frakcji LDL < 100 mg/dl, cholesterol frakcji HDL > 40 mg/dl u mężczyzn i > 50 mg/dl u kobiet, triglicerydy < 150 mg/dl, ciśnienie tętnicze < 130/80 mmHg, białko C-reaktywne $\leq$ 3 mg/l, fibrynogen $\leq$ 3,5 g/l, albuminuria <30 mg/dobę, wskaźnik masy ciała $\leq$ 25 i obwód talii $\leq$ 80 cm u kobiet i $\leq$ 94 cm u mężczyzn. Ponieważ niektóre dane z piśmiennictwa sugerują, że na wyniki zabiegów rewaskularyzacyjnych mogą mieć zasadniczy wpływ zaburzenia metaboliczne oraz procesy zapalne w okresie okołozabiegowym, analizę porównawczą przeprowadzono osobno dla wartości bezpośrednio przed zabiegiem jak i średniej z całego okresu obserwacji. Wyniki analizy przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Częstość występowania niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych u chorych wyrównanych i niewyrównanych w zakresie poszczególnych parametrów.

Parametr	częstość MACE przy wyrównaniu vs braku wyrównania					
	MACE	p	restenoza	p	zawał + zgon	p
Gln (mg/dl) (wyjściowo)	30 vs 32%	0,820	19 vs 23%	0,653	11 vs 11%	0,950
Gln (mg/dl) (średnia)	28 vs 32%	0,708	21 vs 22%	0,983	7 vs 12%	0,466
HbA1C (%) (wyjściowo)	29 vs 33%	0,610	19 vs 23%	0,604	10 vs 12%	0,731
HbA1C (%) (średnia)	30 vs 33%	0,729	18 vs 24%	0,469	11 vs 10%	0,869
LDL (mg/dl) (wyjściowo)	43 vs 25%	0,051	27 vs 18%	0,312	16 vs 8%	0,182
LDL (mg/dl) (średnia)	45 vs 24%	0,017	30 vs 16%	0,096	15 vs 8%	0,270
HDL (mg/dl) (wyjściowo)	26 vs 37%	0,262	13 vs 30%	0,032	15 vs 6%	0,144
HDL (mg/dl) (średnia)	25 vs 39%	0,129	14 vs 32%	0,021	14 vs 7%	0,290
Tg (mg/dl) (wyjściowo)	24 vs 44%	0,036	13 vs 36%	0,006	13 vs 8%	0,430
Tg (mg/dl) (średnia)	25 vs 43%	0,051	15 vs 33%	0,044	11 vs 11%	0,995
CTK (mmHg) (wyjściowo)	30 vs 32%	0,872	18 vs 23%	0,565	12 vs 10%	0,782
CTK (mmHg) (średnia)	33 vs 30%	0,737	21 vs 22%	0,602	13 vs 10%	0,838
CRP (mg/l) (wyjściowo)	24 vs 36%	0,213	17 vs 25%	0,343	7 vs 13%	0,355
CRP (mg/l) (3 m-ce)	27 vs 39%	0,220	20 vs 26%	0,681	7 vs 15%	0,177
Fibrynogen (wyjściowo)	26 vs 38%	0,217	17 vs 26%	0,281	9 vs 13%	0,476
Fibrynogen (3 m-ce)	30 vs 31%	0,848	17 vs 17%	0,988	14 vs 14%	0,986
Albuminuria	29 vs 37%	0,356	23 vs 20%	0,707	7 vs 17%	0,116
Albuminuria	28 vs 33%	0,662	21 vs 18%	0,739	8 vs 15%	0,276
BMI (wyjściowo)	28 vs 32%	0,708	18 vs 23%	0,575	11 vs 11%	0,989
BMI (średnia)	28 vs 33 %	0,633	19 vs 23%	0,640	9 vs 11%	0,756
Talia (cm) (wyjściowo)	23 vs 33%	0,291	14 vs 23%	0,150	9 vs 11%	0,886
Talia (cm) (średnia)	23 vs 34%	0,326	12 vs 25%	0,132	12 vs 10%	0,703

Stwierdzono, że częstość występowania niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych jest znamienne niższa u chorych z wyrównanym stężeniem triglicerydów, a wyższa u chorych z wyrównanym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (Tabela 11). Analiza

podgrup wykazała zmniejszoną częstość restenoz u chorych z wyrównanym stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów zarówno przed zabiegiem jak i w okresie obserwacji (odpowiednio: HDL: 13 vs 30%, $p=0,032$ i 14 vs 32%, $p=0,021$; Tg: 13 vs 36%, $p=0,006$ i 15 vs 33%, $p=0,044$). W zakresie pozostałych parametrów nie stwierdzono istotnego wpływu ich wyrównania lub prawidłowych wartości na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Ponieważ wyrównanie w zakresie jednego czynnika nie było związane z wyrównaniem w zakresie pozostałych czynników, co mogło interferować z jego wpływem na wyniki zabiegów, w następnym etapie przeprowadzono analizę wielowymiarową, w celu wyodrębnienia parametrów, których wyrównanie mogło mieć niezależny wpływ na częstość występowania MACE po zabiegach PCI u chorych na cukrzycę. W analizie tej, w której uwzględniono poziomy: glikemii, hemoglobiny glikowanej, lipidów, ciśnienia tętniczego, stężenia: hs-CRP, fibrynogenu, stopień albuminurii, wartości: BMI i obwodu talii nie udało się jednak wyodrębnić takiego parametru.

Analiza porównawcza w zakresie średnich wartości parametrów metabolicznych i zapalnych pomiędzy chorymi bez MACE a poszczególnymi grupami chorych z MACE

Ze względu na fakt, że nie wszystkie badane parametry metaboliczne można rozpatrywać w aspekcie ich wyrównania, co ograniczyło liczbę wskaźników włączonych do analizy, a także na potencjalne znaczenie stopnia nasilenia zaburzeń metabolicznych i procesów zapalnych na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę przeprowadzono analizę porównawczą średnich wartości badanych parametrów pomiędzy grupami i podgrupami chorych z MACE, a chorymi bez tych zdarzeń. Wyniki przedstawiono w Tabeli 12. Podobnie jak poprzednio analizę przeprowadzono zarówno dla oznaczeń z okresu okołozabiegowego jak i z całej obserwacji.

Tabela 12. Porównanie wartości badanych parametrów w grupie i podgrupach chorych z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi do chorych bez tych zdarzeń.

Parametr				
parametr	bez MACE	MACE	restenoza	zawał zgon
Liczebność	70	32	22	11
Glukoza (mg/dl) (wyjściowo)	140,7±48,4	146,9±55,0	140,0±45,4	165,1±66,1
Glukoza (mg/dl) (w obserwacji)	143,7±44,5	150,0±44,1	143,4±38,7	164,3±50,6
HbA1C (%) (wyjściowo)	6,86±1,3	7,13±1,3	7,20±1,4	7,19±1,3
HbA1C (%) (w obserwacji)	6,83±1,2	6,95±1,2	6,92±1,2	7,18±1,2
AGE (wyjściowo)	92,9±30,6	101,6±35,8	109,6±37*	83,8±23,2
AGE (w obserwacji)	103,1±31	110,5±42,1	113,4±40,5	102,2±45,0
Chol (mg) (wyjściowo)	195,0±46,7	195,2±67,1	201,8±72,7	187,8±56,1
Chol (mg/dl) (w obserwacji)	189,2±41,8	188,7±51,7	188,2±49,8	192,7±56,3
LDL (mg/dl) (wyjściowo)	121,3±36,7	116,1±46,5	116,8±44,1	119,5±53,8
LDL (mg/dl) (w obserwacji)	116,4±31,7	112,1±44,2	109,2±42,0	120,8±48,5
HDL (mg/dl) (wyjściowo)	46,2±12,2	42,5±9,1	41,1±9,3	48,3±11,9
HDL (mg/dl) (w obserwacji)	47,0±11,6	42,7±8,1	41,5±7,5*	47,0±10,2
Tg (mg/dl) (wyjściowo)	157,1±116	166,3±71,0	179,4±75,7	133,6±51,0
Tg (mg/dl) (w obserwacji)	151,4±94,7	163,7±80,0	171,5±74,5	144,4±88,2
CTK skurczowe⁺⁺ (wyjściowo)	135,4±19,1	136,6±19,6	139,3±21,0	134,1±19,1
CTK rozkurczowe⁺⁺ (wyjściowo)	83,6±8,4	83,0±9,1	84,3±8,7	81,0±9,4
CTK skurczowe⁺⁺ (w obserwacji)	134,9±16,5	132,5±16,5	133,0±16,0	131,5±18,4
CTK rozkurczowe⁺⁺ (w obserwacji)	84,1±6,6	82,0±5,9	82,8±5,4	80,1±6,7
CRP (mg/l) (wyjściowo)	4,5±3,8	7,7±10,3*	7,5±10,0*	8,0±10,8*
CRP (mg/l) (3 m-ce)	3,4±2,9	3,8±2,5	3,8±2,6	3,9±2,1
TNF (pg/ml) (wyjściowo)	5,8±3,6	5,3±4,1	4,8±3,7	6,5±4,6
TNF (pg/ml) (3 m-ce)	4,6±3,9	4,8±3,8	4,8±4,3	4,5±2,1
Fibrynogen (mg/l) (wyjściowo)	3,7±1,1	4,1±1,4	4,2±1,5	4,0±1,1

Fibrynogen (mg/l) (3 m-ce)	3,6±1,1	3,9±0,9	4,0±0,9	3,4±0,8
Albuminuria (mg/d) (wyjściowo)	31,7±39,1	43,5±78,0	28,3±35,3	71,6±122,0*
Albuminuria (mg/d) (3 m-ce)	36,3±72,3	42,4±100,4	20,0±33,1	92,6±176,0
Kreatynina mg% (wyjściowo)	1,07±0,19	1,13±0,25	1,11±0,19	1,16±0,34
Insulinemia [†] (wyjściowo)	16,4±7,6	21,5±10,1**	20,8±7,8*	22,2±14,3
Insulinemia [†] (w obserwacji)	17,3±7,6	23,5±11,1**	22,6±7,6**	24,4±16,9*
Insulinooporność (wyjściowo)	5,7±3,6	7,5±3,8*	6,9±2,8	8,6±5,3*
Insulinooporność (w obserwacji)	6,0±3,7	8,6±5,1**	7,9±3,6*	10,0±7,4**
BMI (wyjściowo)	28,1±4,4	29,1±4,1	29,9±3,9	27,7±4,3
BMI (w obserwacji)	28,0±4,6	29,0±4,3	29,6±4,0	27,3±4,7
Talia (cm) (wyjściowo)	99,6±10,9	103,8±10,7	104,6±11,5	102,7±9,0
Talii (cm) (w obserwacji)	99,0±11,7	103,0±12,5	104,3±13,2	101,5±11,1

* - p < 0,05; ** - p < 0,01, [†] - μU/ml, ^{††} - mmHg

Stwierdzono, że chorzy z MACE oraz podgrupy z restenozą i zawałem/zgonem mieli istotnie wyższe stężenie insuliny w porównaniu z chorymi bez MACE zarówno przed zabiegiem jak i w okresie obserwacji (odpowiednio: w dniu zabiegu 21,5±10,1; 20,8±7,8; 22,2±14,3 vs 16,4±7,6 μU/ml, p=0,007; p=0,022; p=0,052 i w okresie obserwacji: 23,5±11,1; 22,6±7,6; 24,4±16,9 vs 17,3±7,6 μU/ml, p=0,002; p=0,005; p=0,026).

Podobnie insulinooporność w grupie chorych z MACE jak i obu podgrupach była wyższa niż w grupie chorych bez MACE zarówno przed zabiegiem jak i w okresie obserwacji (odpowiednio: w dniu zabiegu: 7,5±3,8; 6,9±2,8; 8,6±5,2 vs 5,7±3,6, p=0,025; p=0,13; p=0,029; i w okresie obserwacji: 8,6±5,1; 7,9±3,6; 10,0±7,3 vs 6,0±3,7, p=0,004; p=0,034; p=0,007). Jedynie różnica w poziomie insulinooporności przed zabiegiem między chorymi z restenozą a chorymi bez MACE nie osiągnęła istotności statystycznej.

U chorych z niekorzystnymi incydentami sercowo-naczyniowymi stwierdzono istotnie wyższe stężenie białka C-reaktywnego w dniu zabiegu, co dotyczyło zarówno całej grupy chorych z MACE (7,7±10,3 vs 4,5±3,8 mg/l; p = 0,024) jak i podgrup chorych z restenozą i

zawałem/zgonem (odpowiednio $7,5 \pm 10,0$ i $8,0 \pm 10,8$ vs $4,5 \pm 3,8$ mg/l; $p = 0,041$ i $p = 0,045$).

U chorych z nawrotem zwężenia stwierdzono ponadto istotnie wyższy poziom końcowych produktów zaawansowanej glikacji w dniu zabiegu ($109,6 \pm 37$ vs $92,9 \pm 30,6$; $p = 0,037$) oraz niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL w całym okresie obserwacji ($41,5 \pm 7,5$ vs $47,0 \pm 11,6$ mg/dl; $p=0,041$).

Natomiast chorzy, u których wystąpił zgon lub zawał serca odznaczali się istotnie większym wydzieleniem albumin w moczu przed zabiegiem w porównaniu do grupy kontrolnej ($71,6 \pm 122,0$ vs $31,7 \pm 39,1$ mg/dobę; $p = 0,039$).

W zakresie pozostałych parametrów nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami chorych.

Podsumowując, w porównaniu z chorymi bez MACE, chorych z nawrotem zwężenia charakteryzował niższy poziom HDL i wyższe stężenia CRP, AGE, insuliny i wyższy poziom insulinooporności, natomiast u chorych zmarłych lub z zawałem serca stwierdzono wyższe stężenia CRP, insuliny i wyższy poziom insulinooporności oraz albuminurię, nie wykazując różnic w zakresie HDL i AGE.

Analiza wielowymiarowa wykazała, że spośród badanych parametrów niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia MACE jest stężenie insuliny w okresie okołozabiegowym ($p=0,021$), a stężenia białka C-reaktywnego w dniu zabiegu jest na granicy istotności statystycznej ($p=0,072$).

Dla wystąpienia restenozy niezależnym czynnikiem ryzyka okazało się również stężenie insuliny w okresie okołozabiegowym ($p=0,019$), jak również poziom końcowych produktów zaawansowanej glikacji ($p=0,026$). Żaden z badanych parametrów nie był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu lub zawału serca.

Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę

W celu ustalenia wartości predykcyjnej czynników, które w analizie wielowymiarowej w sposób znamieny wpływały na występowanie MACE oraz restenozy, tj. insulinemia na czczo, stężenie hs-CRP oraz AGE przeprowadzono analizę krzywych ROC przedstawionych na Rycinach 5 i 6, jak również w Tabeli 13.

Wykazano, że stężenie insuliny na czczo przed zabiegiem powyżej wartości progowej 16,7 $\mu\text{U/ml}$ identyfikuje chorych z MACE i restenozą z czułością odpowiednio 0,71 i 0,76 oraz specyficznością 0,68 (Tabela 13). Ujemna wartość predykcyjna stężenia insuliny wynosi dla MACE 0,84, a dodatnia 0,5, natomiast dla restenozy odpowiednio 0,9 i 0,42 (Tabela 13). Stwierdzono, że chorzy ze stężeniem insuliny przed zabiegiem powyżej 16,7 $\mu\text{U/ml}$ mieli 3,13-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia MACE (50 vs 16%, $p=0,001$; Rycina 7) i 3,78-krotnie wyższe ryzyko restenozy (34 vs 9%, $p=0,005$; Rycina 8).

Pomimo, że przy wyliczonej z krzywej ROC optymalnej wartości predykcyjnej stężenia hs-CRP na poziomie 4,01 mg/l ryzyko wystąpienia MACE było 2,1 raza wyższe (44 vs 21%, $p=0,018$; Rycina 7), to jednak wartość ta cechowała się niską czułością i specyficznością oraz dodatnią wartością predykcyjną dla prognozowania wystąpienia MACE (Tabela 13). Jedynie ujemna wartość predykcyjna pozwala z umiarkowanym prawdopodobieństwem wykluczyć wystąpienie MACE u chorych ze stężeniem hs-CRP poniżej poziomu odcięcia.

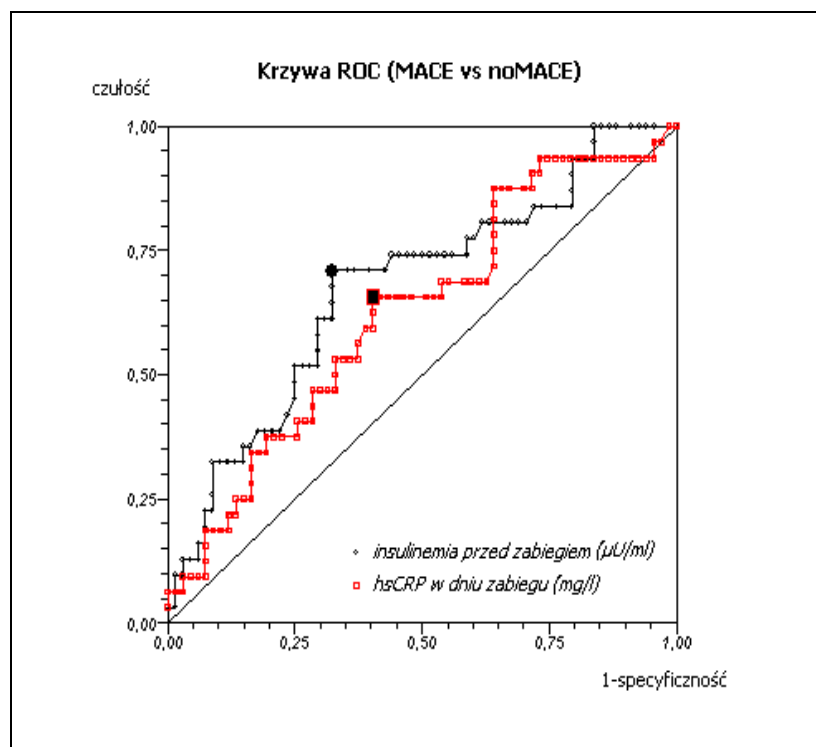
Poziom końcowych produktów zaawansowanej glikacji przed zabiegiem powyżej wartości odcięcia 99,2 przewiduje wystąpienie restenozy z czułością 0,64 i specyficznością 0,72, a dodatnia i ujemna wartość predykcyjna wynosi odpowiednio 0,42 i 0,86. Poziom końcowych produktów zaawansowanej glikacji przed zabiegiem powyżej tej wartości zwiększa ryzyko wystąpienia nawrotu zwężenia 3,25-krotnie (39 vs 12%, $p=0,002$; Rycina 8, Tabela 13).

Tabela 13. Wartość predykcyjna wystąpienia MACE dla wybranych parametrów.

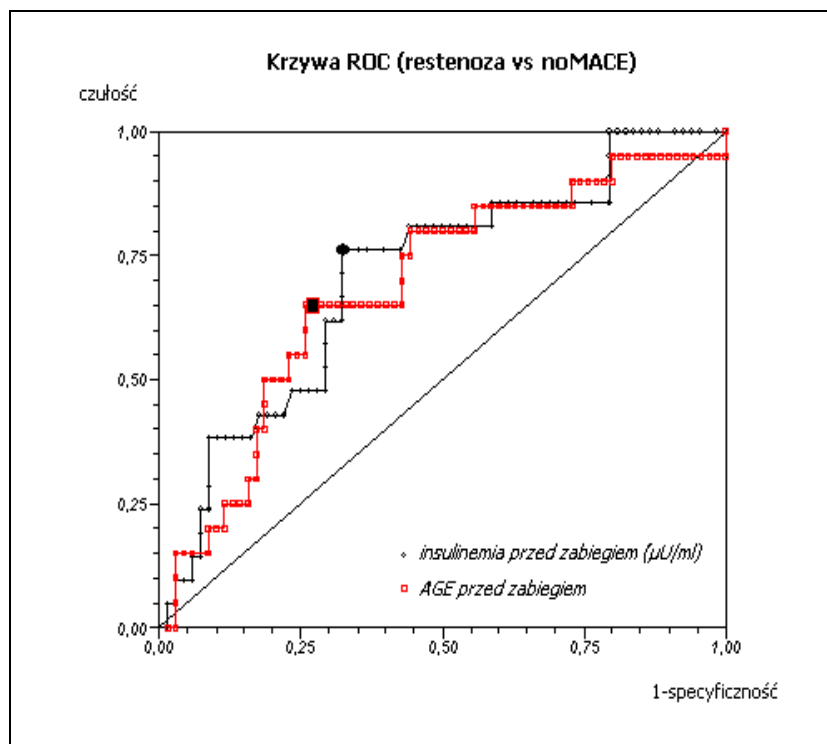
Parametr	pole pod krzywą	wartość odcięcia	czuł	spec	(+) w. p.	(-) w.p.
parametr						
MACE vs noMACE						
Insulinemia (wyjściowo)	0,67±0,1	16,7 [†]	0,71	0,68	0,5	0,84
hs-CRP (w obserwacji)	0,62±0,1	4,01	0,66	0,60	0,44	0,78
Restenoza vs noMACE						
Insulinemia (wyjściowo)	0,71±0,1	16,7 [†]	0,76	0,68	0,42	0,90
AGE (wyjściowo)	0,69±0,1	99,2	0,64	0,72	0,42	0,86

[†] - μU/ml, ^{††} - mg/dobę, czuł – czułość, spec - specyficzność w.p. – wartość predykcyjna, (+) - dodatnia, (-) - ujemna

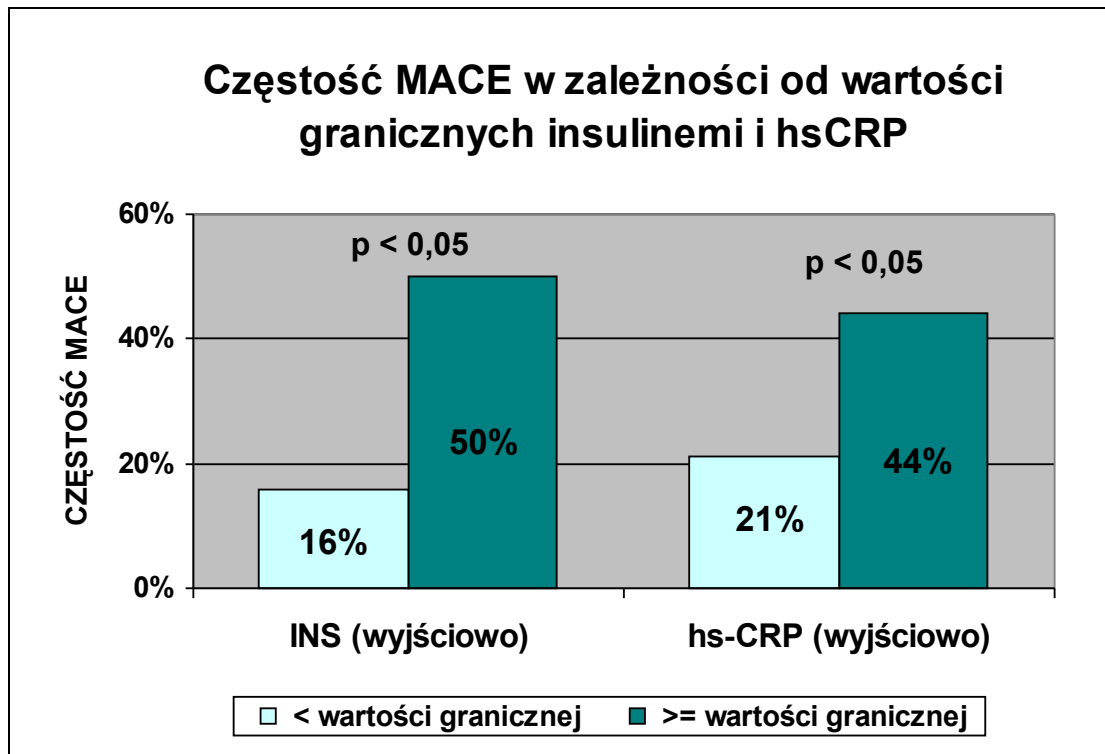
Rycina 5. Krzywe ROC dla insulinemi i hs-CRP w dniu zabiegu u chorych z i bez MACE.



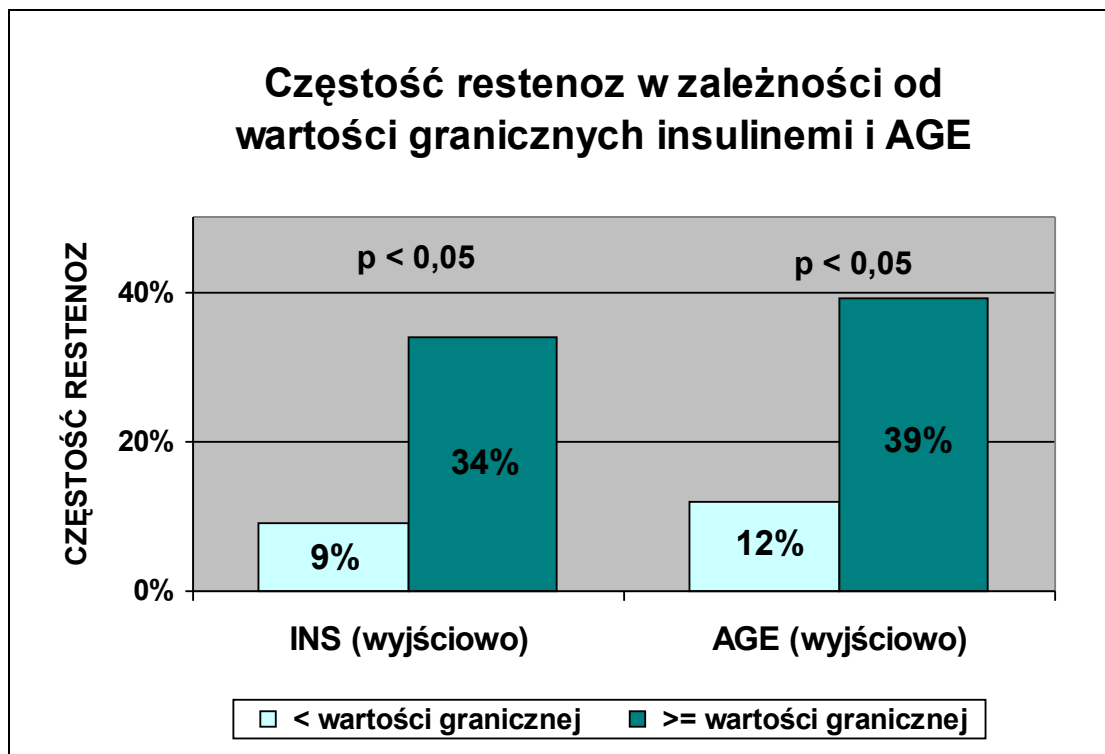
Rycina 6. Krzywe ROC dla insulinemi oraz poziomu AGE przed zabiegiem u chorych z restenozą i bez MACE.



Rycina 7. Częstość MACE przy granicznej insulinemii ($16,7 \mu\text{U/ml}$) i stężeniu hs-CRP ($4,01 \text{ mg/l}$).



Rycina 8. Częstość restenoz przy granicznej insulinemii ($16,7 \mu\text{U/ml}$) i poziomie AGE ($99,2$).



Wpływ wyrównania czynników ryzyka miażdżycy na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę

Z uwagi na możliwy addycyjny wpływ poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy na odległe wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę przeprowadzono analizę wpływu liczby wyrównanych parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego na wyniki tych interwencji. Za wyrównanie poszczególnych parametrów przyjęto następujące wartości: HbA1C <6,5%, cholesterol frakcji HDL >40 mg/dl u mężczyzn i >50 mg/dl u kobiet, cholesterol frakcji LDL <100 mg/dl, triglicerydy <150 mg/dl, ciśnienie tętnicze <130/80. Powyższą analizę przeprowadzono dla wartości z okresu okołozabiegowego oraz dla średnich z całego okresu obserwacji (Tabela 14).

Tabela 14. Częstości MACE u chorych z trzema lub więcej i mniej niż trzema wyrównanymi parametrami (LDL, HDL, Tg, HbA1C, CTK) przed zabiegiem i w obserwacji.

	Częstość MACE w grupie z ≥ 3 wyrównanymi parametrami vs < 3					
	MACE	p	restenoza	p	zawał+zgon	p
przed zabiegiem	21 vs 42%	0,022	15 vs 34%	0,028	9 vs 19%	0,168
średnia z obserwacji	26 vs 36%	0,297	19 vs 28%	0,316	11 vs 16%	0,451

Stwierdzono istotnie niższą częstość występowania MACE u chorych z co najmniej trzema wyrównanymi parametrami gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego w okresie okołozabiegowym (21 vs 42%, $p=0,022$), głównie za sprawą zmniejszonej częstości restenoz (15 vs 34%, $p=0,028$). Analiza logistyczna wykazała, że ryzyko względne wystąpienia MACE u tych chorych było 2,7-krotnie, a restenozy 3,03-krotnie niższe w porównaniu do pozostałych chorych. Pomimo braku znamienności statystycznej, częstość zgonów lub zawałów była niższa wśród chorych wyrównanych pod względem co najmniej trzech badanych parametrów. Natomiast różnice w częstości

poszczególnych MACE w zależności od liczby wyrównanych parametrów metabolicznych w okresie obserwacji nie osiągnęły znaczenia statystycznego.

DYSKUSJA

Dynamiczny rozwój kardiologii interwencyjnej spowodował, że przezskórna rewaskularyzacja serca jest obecnie najczęściej stosowaną metodą inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej. Wśród pacjentów poddawanych tym zabiegom odsetek chorych na cukrzycę stale rośnie [6,21], a wyniki angioplastyki wieńcowej u chorych na cukrzycę wciąż pozostają gorsze, niż u osób nieobciążonych tym schorzeniem [128].

Ponieważ w przebiegu cukrzycy obserwuje się znaczną akumulację zaburzeń metabolicznych i zapalnych nasuwa się pytanie, które z nich i w jakim stopniu wpływają na wyniki zabiegów PCI u tych chorych oraz czy ich kontrola może poprawić te wyniki.

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny wpływu zaburzeń metabolicznych oraz procesów zapalnych na skuteczność zabiegów PCI u chorych na cukrzycę. Celem pracy było także ustalenie zależności pomiędzy wyrównaniem czynników ryzyka miażdżycy a częstością występowania niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych po zabiegach PCI u tych chorych.

Badani chorzy to osoby obarczone podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym już przez sam fakt współwystępowania cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca. Ponadto, co jest typowe u chorych na cukrzycę u większości występowały: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, nadwaga lub otyłość, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego. Wyniki badania PolDiab wykazały, że wśród reprezentatywnej grupy 1500 Polaków z cukrzycą (90% chorych z cukrzycą typu 2, 10% typu 1) stopień wyrównania glikemii przy zalecanym poziomie $HbA1C < 6,1\%$ osiągnęło zaledwie 3,6%, a przy poziomie $HbA1C < 6,5\%$ tylko 10,7% osób [129]. W analizowanej grupie chorych średni poziom $HbA1C < 6,5\%$ stwierdzono u 43% badanych. Jak wynika z badania Dinamic 2 zalecane ciśnienie tętnicze poniżej 130/80 mmHg [130] ma w Polsce zaledwie 5,16% chorych na cukrzycę [131]. W prezentowanej pracy kryterium wyrównania ciśnienia tętniczego spełniało 32% badanych. Analizowana grupa to chorzy z dolegliwościami, poczuciem realnego

zagrożenia, aktywnie poszukujący pomocy u lekarzy specjalistów i lepiej od ogółu chorych z nimi współpracujący. Prawdopodobnie dzięki temu kontrola cukrzycy była u tych chorych lepsza niż przeciętna opisywana w populacji polskiej. Chociaż po zakończeniu hospitalizacji chorzy otrzymywali szczegółowe wytyczne odnośnie stosowania diety, farmakoterapii, aktywności fizycznej oraz byli poddawani regularnej kontroli kardiologicznej i diabetologicznej, to w rocznej obserwacji uzyskano jednak tylko nieznaczną tendencję w kierunku dalszej poprawy parametrów wyrównania cukrzycy u tych chorych. Pomimo nieznacznego pozytywnego trendu nie stwierdzono również redukcji masy ciała, obwodu talii jak również insulinooporności w czasie rocznej obserwacji po PCI. Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że uzyskanie optymalnego wyrównania parametrów metabolicznych oraz ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest trudne i wymaga nie tylko ścisłej współpracy między lekarzem i pacjentem, ale również zmiany stylu życia i przyzwyczajień przez tych chorych. W badaniu Steno 2 w wyniku wieloletniego, wielokierunkowego, intensywnego leczenia optymalną kontrolę glikemii uzyskano tylko u około 15%, lipemii u około 60%, a ciśnienia tętniczego u około 50% chorych. Przyniosło to jednak wymierne korzyści kliniczne w postaci 53% redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [44].

Bezpośrednie wyniki PCI w badanej grupie chorych były dobre, a okołozabiegowa częstość MACE w postaci zawału serca oraz pilnej rewaskularyzacji niska (odpowiednio: 2,9 i 0,98%). Podobne wyniki uzyskano w dużym badaniu opracowanym przez Marso i wsp., gdzie częstość zawałów w okresie hospitalizacji wynosiła 2,6%, a pilnej rewaskularyzacji 1,8% [26]. Głównymi przyczynami występowania odległych powikłań po zabiegach PCI są: nawrót zwężenia oraz progresja miażdżycy [18,24]. W badaniu van Belle uwagę zwraca istotny udział restenozy w całkowitej śmiertelności po zabiegach PCI u chorych na cukrzycę [27]. W badanej grupie chorych częstość późnych powikłań takich jak: zgon, zawał serca niezakończony zgonem oraz objawowy nawrót zwężenia (odpowiednio: 5,9%, 4,9%; 21,5%)

była zbliżona do danych prezentowanych przez innych autorów (odpowiednio: 2-10%; 2-6,4%; 13,8-28%) [46,108, 132-137].

Wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego na wyniki zabiegów PCI

Dane z piśmiennictwa dotyczące wpływu kontroli glikemii na ryzyko wystąpienia MACE u chorych na cukrzycę w obserwacji odległej nie są jednoznaczne. Co prawda w cytowanym badaniu UKPDS zaobserwowano 10% redukcję ryzyka zgonu u chorych na cukrzycę poddanych intensywnej terapii hipoglikemizującej, ale zmiana ta była na pograniczu znamienności statystycznej ($p=0,052$). Nowsze badania wskazują, że u chorych na cukrzycę wzrost poziomu hemoglobiny glikowanej o 1% zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 38% [138], a niedostateczna kontrola glikemii przed zabiegiem PCI wiąże się z częstszym występowaniem restenoz po przezskórnej rewaskularyzacji w serca [133,139,140]. Z drugiej strony jednak badanie Hasdai i wsp. przeprowadzone na ponad 2100 chorych na cukrzycę wykazało, że stopień kontroli glikemii nie ma wpływu na częstość zgonów i zawałów serca po zabiegach PCI w obserwacji kilkuletniej [135]. Te rozbieżne obserwacje mogą wynikać z faktu, że poziom HbA1C odzwierciedla średni poziom glikemii w dłuższym okresie czasu niezależnie od amplitudy jego wahań [141]. Istnieją natomiast w piśmiennictwie dane sugerujące, że krótkotrwałe, dynamiczne zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią zarówno hiper jak i hipoglikemii, mogą przyczyniać się do wzrostu ryzyka zgonu w obserwacji odległej [142,143]. Badania przeprowadzone u chorych z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego wskazują, że to właśnie hiperglikemia w momencie hospitalizacji czy interwencji, a nie poziom hemoglobiny glikowanej ma istotny wpływ na ryzyko wystąpienia MACE w obserwacji odległej [144-146], pomimo silnej korelacji między poziomem HbA1C a stężeniem glukozy na czczo [145]. Również u chorych poddanych elektrywnym zabiegom PCI wykazano, że hiperglikemia w okresie

okołozabiegowym zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych zarówno u chorych na cukrzycę [147] jak i osób nieobciążonych tym schorzeniem [148]. Co ciekawe w cytowanym badaniu Kosiborod i wsp. [142] przeprowadzonym na ponad 140 tysiącach osób zależność między glikemią w momencie przyjęcia do szpitala a ryzykiem zgonu w rocznej obserwacji była znacznie bardziej zaznaczona u chorych bez cukrzycy niż u osób obciążonych tym schorzeniem. Sugerować to może, że z uwagi na znaczną akumulację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowaną w cukrzycy wpływ samej hiperglikemii jako pojedynczego czynnika ulega częściowemu zatarciu. W prezentowanej pracy nie wykazano zarówno wpływu stężenia glukozy na czczo, jak i stopnia wyrównania glikemii wyrażonego stężeniem hemoglobiny glikowanej, przed zabiegiem ani w okresie obserwacji na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę. Brak istotnego wpływu glikemii na ryzyko wystąpienia MACE w rocznej obserwacji, który był obserwowany przez innych autorów [137,147,148], prawdopodobnie jest związany ze stosunkowo małą liczebnością badanej grupy. W niniejszej pracy stwierdzono, bowiem tendencję w kierunku wyższych wartości stężeń glukozy w grupie chorych z MACE, zwłaszcza z zawałem lub zgonem (Tabele 11 i 12).

Zaobserwowano natomiast istotnie wyższy poziom końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE) w okresie okołozabiegowym u chorych z restenozą, niż u osób bez MACE ($109,6 \pm 37$ vs $92,9 \pm 30,6$; $p=0,037$, Tabela 12). Poziom AGE odzwierciedla stopień nasilenia procesów nieenzymatycznej glikacji, a końcowe jej produkty wywierają szereg działań patofizjologicznych, dzięki którym mogą bezpośrednio wpływać na powstawanie restenozy [88-92,149].

Analiza parametrów gospodarki lipidowej w badanej grupie chorych wykazała, że obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz podwyższone stężenie triglicerydów związane było z wyższą częstością występowania restenoz po zabiegach PCI. Większość badań, które przeprowadzono u chorych bez cukrzycy, potwierdza niekorzystny wpływ obniżonego

stężenia cholesterolu frakcji HDL na częstość występowania restenoz [149-156]. Natomiast dane na temat wpływu stężenia triglicerydów na wyniki zabiegów PCI budzą pewne kontrowersje. Chociaż Takagi i wsp. zaobserwowali, że przyrost neointymy po implantacji stentu koreluje ze stężeniem triglicerydów [157], a Dzavik i wsp. zwrócili uwagę na częstsze występowanie nawrotu zwężenia u chorych z podwyższonym stężeniem triglicerydów [152], to jednak inni autorzy nie wykazali istotnego wpływu stężenia triglicerydów na wyniki zabiegów PCI [155,158-160].

Zarówno w przedstawionej pracy jak i w innych badaniach [158,161-163] nie zaobserwowano istotnej różnicy w stężeniach cholesterolu frakcji LDL między chorymi z i bez MACE (Tabela 12). Jednak ku pewnemu zaskoczeniu stwierdzono, że częstość MACE u chorych z wyrównanym stężeniem cholesterolu frakcji LDL jest istotnie wyższa niż u chorych niewyrównanych w tym zakresie (45 vs 24%, $p=0,017$; Tabela 11). Co więcej podobnych obserwacji dokonali także autorzy dużego badania dotyczącego wpływu zaburzeń gospodarki lipidowej na wyniki zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej wykazując, że istnieje istotny związek między niskimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL a występowaniem restenoz po zabiegach PCI [155]. Wyjaśnienie tego zjawiska nie jest proste z uwagi na udowodniony fakt, że obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Problem, o ile zostanie potwierdzony w innych badaniach wymaga dalszych wyjaśnień.

Wpływ nadciśnienia tętniczego na przebieg choroby wieńcowej jest bardzo dobrze poznany i był przedmiotem bardzo licznych badań i publikacji, w przeciwieństwie do wpływu nadciśnienia tętniczego na wyniki przezskórnej rewaskularyzacji [43]. W prezentowanej pracy nie wykazano istotnego wpływu ciśnienia tętniczego na wyniki zabiegów PCI u badanych chorych. Może to wynikać między innymi z faktu, że wpływ nadciśnienia tętniczego zaznacza się w dłuższym okresie obserwacji, niż to miało miejsce w prezentowanej pracy. Natomiast w ostatnich latach dokonano intrygujących obserwacji na temat wpływu centralnego ciśnienia tętniczego na wyniki zabiegów PCI. Wykazano, że wzrost amplitudy

ciśnień w aortalnej wstępującej spowodowany zwiększoną sztywnością naczyń tętniczych [165,166] zwiększa ryzyko wystąpienia MACE po zabiegach PCI [167-172]. Większość autorów jest zdania, że zjawisko to wynika prawdopodobnie z obniżenia ciśnienia perfuzyjnego krążenia wieńcowego z powodu zmniejszenia ciśnienia rozkurczowego. Wzrost amplitudy ciśnień w aortalnej w małym stopniu przekłada się na obwodowe ciśnienie tętnicze [173,174].

Wpływ insulinooporności i poziomu insuliny na wyniki zabiegów PCI

Upośledzona wrażliwość tkanek na insulinę leżąca u podstaw rozwoju cukrzycy typu 2 powoduje kompensacyjną nadprodukcję insuliny. Stężenie insuliny jest więc ściśle powiązane z insulinoopornością tkanek. Z czasem wraz z postępującą degeneracją komórek wysp trzustkowych ich możliwości kompensacyjne wyczerpują się i konieczna staje się suplementacja insuliny [175].

W prezentowanej pracy wykazano, że chorzy z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi odznaczali się istotnie wyższym stężeniem insuliny na czczo oraz większą insulinoopornością niż chorzy bez MACE zarówno w czasie zabiegu jak i w okresie obserwacji. W piśmiennictwie problem wpływu insulinooporności i insulinemii na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę nie był dotychczas badany. Dane na ten temat pochodzą z badań u chorych bez cukrzycy lub z upośledzoną tolerancją glukozy. Wykazano w nich, że przyrost neointymy oraz ryzyko nawrotu zwężenia po implantacji stentu jest istotnie wyższe u tych osób z wyższym stężeniem insuliny i stopieniem insulinooporności [157,176-180]. Insulina poprzez szereg działań takich jak: stymulacja proliferacji komórek mięśni gładkich oraz produkcja macierzy zewnątrzkomórkowej oraz działanie prozakrzepowe może sprzyjać rozwojowi restenozy [181-183].

Otyłość jest nieodłącznie związana z cukrzycą typu 2. Badania epidemiologiczne wskazują, że w Polsce tylko 11,7% chorych na cukrzycę ma prawidłową masę ciała [132].

Wpływ otyłości na wyniki interwencji przezskórnych na naczyniach wieńcowych był przedmiotem nielicznych opracowań, a wnioski z nich wypływające są sprzeczne. I tak Rana i wsp. stwierdzili, że otyłość wiąże się z częstszym występowaniem restenoz po przezskórnej implantacji stentu [184]. Z kolei prace Gruberga i wsp. wykazały, że chorzy z niską masą ciała mają zwiększone ryzyko wystąpienia restenoz po zabiegach PCI [185]. Ponieważ podobnych obserwacji dokonano w innych opracowaniach, wspomina się nawet o paradoksie otyłości w odniesieniu do zabiegów PCI [185]. W prezentowanej pracy nie obserwowano istotnego związku między BMI a występowaniem MACE po zabiegach PCI. Najnowsze badania w tym badanie INTERHEART wskazują jednak, że to nie wielkość BMI, a otyłość brzuszna określana za pomocą obwodu talii jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [186,187]. Wykazano, że tkanka tłuszczowa trzewna w przeciwieństwie do podskórnej jest gruczołem endokrynnym, źródłem wielu cytokin takich jak: leptyna, adyponektyna, resystyna, visfatyna, interleukina-6, CRP, PAI-1, które wpływają na insulinooporność i mogą wpływać na ryzyko sercowo-naczyniowe, a także proces restenoz [177,188-190]. W prezentowanej pracy stwierdzono trend w kierunku większego obwodu talii u chorych z restenozą w porównaniu do chorych bez MACE ($104,3 \pm 13,2$ vs $99,0 \pm 11,7$ cm; $p=0,0749$).

Wpływ czynników zapalnych, układu krzepnięcia oraz albuminurii na wyniki zabiegów PCI

Wiele danych wskazuje na to, że procesy zapalne wpływają istotnie na wyniki zabiegów PCI [191-197], a podwyższone stężenie hs-CRP w okresie okołozabiegowym zwiększa ryzyko wystąpienia zgonu lub zawału serca po zabiegu PCI w obserwacji odległej [198-205]. W niniejszym opracowaniu stwierdzono, że stężenie białka C-reaktywnego w okresie okołozabiegowym było znamienne wyższe u chorych, u których wystąpił MACE, a

zwłaszcza zgon lub zawał serca. Zależności tej nie obserwowano dla stężeń hs-CRP w okresie obserwacji, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [198-205].

Natomiast rola białka C-reaktywnego jako czynnika ryzyka występowania restenozy po przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej budzi wątpliwości. Liczne badania eksperymentalne wykazały, że reakcje zapalne odgrywają istotną rolę w patogenezie restenozy [193-197]. Jednak wyniki badań klinicznych nie są tak jednoznaczne. Zarówno w prezentowanej pracy jak i w innych badaniach wykazano, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego w okresie okołozabiegowym wiąże się z wyższą częstością występowania restenoz po zabiegach PCI [101,102,192,206-208]. Równie wielu badaczy nie zaobserwowało powyższej zależności [100,193,195,198,209-212]. W części prac wykazano, że dopiero wzrost stężenia białka C-reaktywnego 48-72 godziny po zabiegu PCI, a nie przed ma istotny wpływ na częstość występowania restenozy [100,103,104,212]. Rozbieżne dane i opinie na temat wpływu stężenia białka C-reaktywnego na częstość nawrotu zwężenia mogą wynikać z obecności dodatkowych czynników współistniejących u badanych chorych takich jak czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowane leczenie statynami czy fibratami oraz blokerami receptorów płytkowych IIb/IIIa, które wpływają na stężenie hs-CRP [214-226].

Badania eksperymentalne sugerowały, że inny czynnik zapalny, TNF-alfa może mieć wpływ na wyniki zabiegów PCI [227]. W prezentowanej pracy nie wykazano jednak istotnej zależności między stężeniem TNF-alfa a występowaniem MACE po zabiegach PCI, a w piśmiennictwie brak jest badań klinicznych na ten temat.

Tworzenie skrzepliny po uszkodzeniu ściany naczynia jest nieodłączną częścią zabiegów PCI. Udowodniono, że aktywacja procesów zakrzepowych koreluje z procesem restenozy [228,229], a istotny udział w rozplemie neointimy mają między innymi fragmenty fibryny [230,231]. Otsuka i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 390 chorych po PCI z implantacją stentu wykazali, że częstość występowania restenoz jest istotnie wyższa u

chorych, u których stężenie fibrynogenu przed zabiegiem znajdowało się w górnym tercylu [232]. W prezentowanej pracy nie stwierdzono istotnych różnic w częstości restenoz między chorymi ze stężeniem fibrynogenu powyżej i poniżej 3,5 g/powyżej. Jeśli jednak, analogicznie do badania Otsuka i wsp. grupę naszych chorych podzielić w zależności od stężenia fibrynogenu na sekstyle to różnica w częstości restenoz między skrajnymi podgrupami jest istotna statystycznie (43% vs 12,5%; $p=0,049$).

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się znaczeniu albuminurii jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego. W prezentowanej pracy stwierdzono, istotnie wyższe wydalanie albumin z moczem u chorych, u których w odległej obserwacji wystąpił zgon lub zawał serca, natomiast różnica w albuminurii u chorych z restenozą i bez MACE nie była istotna statystycznie. Albuminuria może wpływać na zaburzenia hemostazy poprzez wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu, a także inhibitora aktywatora plazminogenu i czynnika VII u chorych na cukrzycę [106,107,110]. Może to tłumaczyć prawie dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu po zabiegach przezskórnej rewaskularyzacji serca u chorych na cukrzycę [108].

Wpływ wyrównania lub prawidłowych wartości wybranych parametrów na wyniki zabiegów PCI

Jedna z przeprowadzonych analiz (Tabela 11) miała odpowiedzieć na pytanie czy fakt wyrównania, a nie stopień nasilenia zaburzeń metabolicznych lub zapalnych wpływa na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę. Z analizy jednoczynnikowej wynika, że wyrównanie, zgodnie z istniejącymi standardami, w zakresie HDL i triglicerydów ma korzystny wpływ na częstość występowania MACE, a w zakresie LDL paradoksalnie niekorzystny. Natomiast przeprowadzona analiza wielowymiarowa nie wskazała żadnego z badanych czynników jako niezależnego od innych. Prawdopodobnym wytłumaczeniem tego faktu jest znaczna rozpiętość wartości w zakresie poszczególnych parametrów oraz stosunkowo mała liczebność chorych wyrównanych w zakresie danego parametru. W

cukrzycy dochodzi do znacznej akumulacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które działają w sposób wzajemnie powiązany i dlatego też, wyrównanie jednego z nich może nie być wystarczające do istotnego zredukowania globalnego ryzyka wystąpienia MACE po zabiegu PCI u tych chorych.

Skoro czynniki metaboliczne w cukrzycy działają synergistycznie, a żaden wyrównany parametr nie wpływa niezależnie na występowanie MACE, logicznym było zweryfikowanie hipotezy, że jednoczesne wyrównanie kilku czynników ryzyka miażdżycy może wykazywać taki efekt. W wyniku analizy wielowymiarowej stwierdzono, że wyrównanie w zakresie trzech lub więcej parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego w okresie okołozabiegowym wiąże się ze znamienym 2,7-krotnie mniejszym ryzykiem występowania MACE i 3-mniejszym ryzykiem występowania restenozy w porównaniu do pozostałych chorych (Tabela 14). Podobnych zależności nie stwierdzono, analizując wyrównanie tych parametrów w okresie obserwacji. Wyniki te wpisują się w akceptowany obecnie pogląd, że działania mające na celu zmniejszenie ryzyka powikłań makroangiopatycznych u chorych na cukrzycę powinny mieć charakter wielokierunkowy [17,22,43-45]. O ile stwierdzenie to w odniesieniu do ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu chns nie budzi obecnie wątpliwości, o tyle badania nad wpływem wyrównania czynników metabolicznych w przebiegu cukrzycy na wyniki zabiegów PCI były bardzo nieliczne [233]. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają, że kompleksowe wyrównanie zaburzeń metabolicznych ma korzystny wpływ na odległe wyniki rewaskularyzacji przezskórnej u chorych na cukrzycę.

Prognozowanie wystąpienia MACE po zabiegach PCI

Aby odpowiedzieć na pytanie czy stopień nasilenia poszczególnych zaburzeń metabolicznych lub zapalnych wywiera niezależny od innych wpływ na występowanie MACE po PCI przeprowadzono analizę logistyczną (Tabela 12). W analizie jednoczynnikowej jako

czynniki istotnie wpływające na nawrót zwężenia zidentyfikowano niski poziom HDL, wysoki poziom AGE, insuliny, insulinooporności i CRP. Znamienny wpływ na częstość zgonów i zawałów serca miało stężenie CRP, poziom albuminurii, insuliny i insulinooporności. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że jedynymi niezależnymi czynnikami ryzyka MACE po zabiegach PCI są: stężenie insuliny na czczo oraz stężenie białka C-reaktywnego w okresie okołozabiegowym. Dla wystąpienia restenozy niezależnym czynnikiem okazała się być insulinemia w okresie okołozabiegowym oraz poziom końcowych produktów zaawansowanej glikacji przed zabiegiem, natomiast nie wykazano niezależnych czynników ryzyka zgonu i zawału serca.

Poziom AGE przed zabiegiem powyżej 99,2 zwiększa ryzyko wystąpienia nawrotu zwężenia 3,25-krotnie i identyfikuje chorych, u których wystąpi restenoza z umiarkowaną czułością i specyficznością. W piśmiennictwie wykazano, że pobudzenie swoistego dla AGE receptora odgrywa kluczową rolę w tworzeniu neointymy [234], a nadmierna produkcja końcowych produktów glikacji upośledza proces reendotelizacji po angioplastyce balonowej [151]. Reendotelizacja odgrywa istotną rolę w przeciwdziałaniu restenozie poprzez hamowanie proliferacji i migracji miocytów, ograniczenie tworzenia skrzepliny oraz zapobieganie negatywnemu remodelingowi [235-239].

Stężenie białka C-reaktywnego jest uznanym parametrem służącym do stratyfikacji globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno w prewencji pierwotnej [240-246] jak i wtórnej [247-254]. Przyjmuje się, że stężenie hs-CRP poniżej 1 mg/dl wiąże się z małym, między 1 a 3 mg/dl umiarkowanym, a między 3 a 10 mg/dl wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [255]. W prezentowanej pracy wykazano, że stężenie białka C-reaktywnego powyżej 4,01 mg/dl dyskryminuje chorych z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia MACE po zabiegu PCI. Badania ostatnich lat wskazują, że białko C-reaktywne jest nie tylko markerem stanu zapalnego, ale również może być czynnikiem sprawczym występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. CRP produkowane przez pobudzone komórki ściany naczynia

[256-259] poprzez szereg mechanizmów: upośledzenie produkcji tlenu azotu, zwiększenie ilości cząstek adhezyjnych, zwiększenie ekspresji PAI-1, stymulacja komórek zapalnych i aktywacja układu dopełniacza [260,261] może bezpośrednio przyczyniać się do wzrostu ryzyka wystąpienia MACE po zabiegach PCI. W badaniu Ischikawy i wsp. wykazano, że w zmianach miażdżycowych o podwyższonym stężeniu hs-CRP częściej dochodzi do nawrotu zwężenia po przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej [262]. Białko C-reaktywne powoduje dysfunkcję śródbłonna naczyniowego, która, jak ostatnio wykazano, jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia restenozy po zabiegach PCI [177,263-270]. Stwierdzono, że stosownie statyn lub fibratów nie tylko poprawia funkcję śródbłonna, ale także zmniejsza częstość MACE po zabiegach PCI [97,271-273]. Efekt ten może być wynikiem działania hipolipemizującego statyn, ale również obniżenia stężenia białka C-reaktywnego. Ponad 80% chorych w niniejszym badaniu było leczonych statynami, co mogło zmniejszyć zarówno poziom CRP, jak i jego wpływ na częstość MACE.

Analiza krzywych ROC dla insulinemii przed zabiegiem wykazała, że stężenie insuliny na czczo przed zabiegiem równe 16,7 $\mu\text{U/ml}$ ma największą wartość prognostyczną wystąpienia MACE i restenozy w obserwacji odległej. Chorzy z wyższymi od tej wartości stężeniami insuliny byli narażeni na 3,13-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia MACE (50% vs 16%) i 3,78-krotnie wyższe ryzyko restenozy. Insulinemia przed zabiegiem powyżej 16,7 $\mu\text{U/ml}$ identyfikuje chorych, u których wystąpi MACE lub restenoza z czułością odpowiednio 0,71 i 0,76 oraz specyficznością 0,68.

Insulina wywiera swoje działanie poprzez pobudzenie dwóch szlaków przekazników komórkowych: MAP kinazy i PI3 kinazy. Niekorzystny wpływ insuliny na powstawanie restenozy może wynikać z aktywacji szlaku MAP kinazy, która przez stymulację ERK 1 i 2 pobudza między innymi migrację i proliferację komórek mięśniowych gładkich [274-276]. Natomiast rola szlaku PI3 kinazy w powstawaniu restenozy budzi pewne kontrowersje. Wykazano, że insulina poprzez aktywację szlaku kinazy PI3 poprawia funkcję śródbłonna

naczyniowego [183,277,278], co w świetle ostatnich badań może zmniejszać częstość restenozy. Ostateczny efekt działania insuliny zależy najprawdopodobniej od modulującego wpływu insulinooporności. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem oporności na insulinę powinowactwo insuliny do szlaku kinazy PI3 zmniejsza się, a do szlaku kinazy MAP pozostaje niezmienione [279,280]. Badania eksperymentalne wykazały, że u zwierząt opornych na insulinę rozplem neointymy po implantacji stentu ma związek z pobudzeniem szlaku MAP kinaza (ERK) [281]. Być może także wysoka skuteczność stentów pokrywanych paklitaksem w zapobieganiu restenozie u chorych na cukrzycę wynika ze zdolności tego leku do hamowania szlaku MAP kinazy [282,283]. Można, więc wyciągnąć wniosek, że niekorzystny wpływ insuliny na występowanie MACE po zabiegach PCI może, przynajmniej częściowo, zależeć od stopnia insulinooporności. W prezentowanej pracy wykazano, że istotnie podwyższonemu stężeniu insuliny u chorych z MACE towarzyszyła znamienne większa oporność na insulinę.

Obserwowany związek między stężeniem insuliny i stopniem insulinooporności a częstością występowania MACE po zabiegach PCI może mieć także swoje implikacje terapeutyczne. Dotychczas nie ustalono, która z dwóch strategii terapeutycznych: insulinoterapia czy leczenie insulinouwrażliwiające ma korzystniejszy wpływ na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę. W piśmiennictwie doniesienia na temat wpływu każdej z tych metod leczniczych są sprzeczne [46,47,132,284-286]. W prezentowanej pracy stwierdzono, że chorzy, u których wystąpił zgon lub zawał serca częściej stosowali insulinę niż chorzy bez MACE, a różnica ta była na granicy istotności statystycznej (72 vs 43%, $p=0,066$). Wykazano także, że wśród chorych stosujących insulinę obecność MACE wiązała się z istotnie wyższym średnim stężeniem insuliny oraz poziomem insulinooporności w porównaniu do chorych bez MACE (odpowiednio: $24,6 \pm 13,4$ vs $18,3 \pm 7,3$ $p=0,028$ i $10,1 \pm 6,0$ vs $7,2 \pm 3,3$ $p=0,032$). Można, więc domniemywać, że kluczową rolę w zoptymalizowaniu leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę po zabiegach PCI będzie odgrywało

dostosowanie insulinoterapii do insulinowrażliwości tkanek, jak również zmniejszenie insulinemii endogennej poprzez redukcję insulinooporności u chorych niewymagających stosowania insuliny. Odpowiedź na to pytanie mogą przynieść w roku 2007 wyniki badania BARI 2D.

WNIOSKI

1. Wyrównanie poszczególnych wskaźników gospodarki węglowodanowej, lipidowej, ciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka dotyczy 40-60% chorych z cukrzycą poddawanych zabiegom PCI i pomimo skojarzonego postępowania terapeutycznego i systematycznej kontroli ulega tylko nieznacznej poprawie w rocznej obserwacji.
2. Bezpośrednie wyniki PCI u chorych na cukrzycę ze stabilną chorobą wieńcową cechują się wysoką skutecznością i niską częstością powikłań, natomiast w rocznej obserwacji u 1/3 chorych występują istotne incydenty sercowo-naczyniowe pomimo skojarzonego leczenia i kontroli.
3. Niski poziom LDL, HDL, wysoki poziom triglicerydów i produktów zaawansowanej glikacji są czynnikami ryzyka wystąpienia nawrotu zwężenia, wysoki poziom hs-CRP w okresie okołozabiegowym i mikroalbuminuria zwiększają ryzyko zgonu i zawału serca, a wysoki poziom insuliny i insulinooporność wpływa zarówno na ryzyko wystąpienia restenozy jak i zgonu lub zawału serca.
4. Insulinemia w okresie okołozabiegowym ma największy wpływ na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę oraz odznacza się największą wartością predykcyjną wystąpienia MACE po zabiegu u tych chorych.
5. Kompleksowe wyrównanie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy ma istotny wpływ na redukcję częstości niekorzystnych zjawisk sercowych w obserwacji odległej po zabiegach PCI.

PIŚMIENNICTWO

1. Krentz A.J.: Zagrożenia w cukrzycy typu 2. W: Cukrzyca typu 2. Krentz A.J., Bailey C.J. Medical Press, Gdańsk 2002; 1-2.
2. Kenny S.J.: Epidemiology of diabetes mellitus. In: Diabetes in America. Washington DC, US Dept. of Health and Human Services. 1995, 47-67.
3. King H., Aubert R.E., Herman W.H.: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
4. Szybiński Z.: Polskie Wieloośrodkowe Badania nad Epidemiologią Cukrzycy (PWBE) 1998-2000. Pol Arch Med Wewn 2001; CVI 3: 751-758.
5. Przewłocki T.: Przebieg choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę. Tendera M., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D.: Cukrzyca i serce. Wyd. Via Media Gdańsk 2004; 21-22.
6. Narkiewicz K., Pasierski T., Pikto-Pietkiewicz W. i wsp.: Diabetokardiologia. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004.
7. Sieradzki J., Wilkins A., Szczepański M.: SCREEN-POL 2 — aktywne wyszukiwanie i wczesne rozpoznawanie cukrzycy typu 2 u pacjentów zgłaszających się do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. Wyniki ogólnopolskiego, wieloośrodkowego programu przesiewowego. Diabetologia Praktyczna 2005; 6: 103–114.
8. Wierucki T., Zdrojewski T., Mogilnaya I.: Polski Projekt 400 Miast - wyniki badań pilotażowych. Nadcinienie Tętnicze 2004; 8: 307-317.
9. Kannel W.B., McGee D.L.: Diabetes and glucose tolerance as a risk factor for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care 1979; 2: 120-126.
10. Gu K., Cowie C.C., Harris M.I.: Mortality in adults with and without diabetes in national cohort of the U.S. population 1971-1993. Diabetes Care 1998; 21: 1138-1145.

11. Goraya T.Y., Leibson C.L., Palumbo P.J. et al.: Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002 40: 946-953.
12. Mak K.H., Moliterno D.J., Gringer C.B. et al.: Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-179.
13. Mak K.H., Topol E.J.: Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 563-568.
14. Grzeszczak W., Gumprecht J.: Cukrzyca i jej farmakoterapia w ostrych zespołach wieńcowych. Rozdział w: *Ostre zespoły wieńcowe*. Opolski G., Filipiak K., Poloński L. wyd. Urban & Partner, Wrocław 2002; 441-450.
15. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P.: Diabetes and atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology and management*. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
16. Marso S.P.: Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 652-661.
17. Hasdai D., Grager C.B., Srivatsa S. et al.: Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lesson from GUSTO IIB angioplasty substudy. *J Am Col Cardiol* 2000; 35: 1502-1512.
18. Mak K.H., Faxon D.P.: Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2003; 24: 1087-1103.
19. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al.: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
20. McNally P.G.: Epidemiologia chorób serca w cukrzycy typu 1 i 2. W: *Choroby układu sercowo-naczyniowego a cukrzyca*. McNally P.G. wyd. Via Media, Gdańsk 2000; 1-7.

21. Tatoń J.: Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca u populacji chorych na cukrzycę. W: Cukrzycowe choroby serca. Tatoń J., Czech A., Opolski G., Zembala M. wyd. ViaMedica, Gdańsk 2005, 16-17.
22. Hammoud T., Tanguay J.F., Bourassa M.G.: Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 355-365.
23. Carson J.L., Scholz P.M., Chen A.Y. et al.: Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 418-423.
24. Detre K.M., Guo P., Holubkov R. et al.: Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the BARI. Circulation 1999; 99: 633-640.
25. Morris J.J., Smith L.R., Jones R.H. et al.: Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass surgery. Circulation 1991; 84 (supl.III): III275-III284.
26. Marso S.P., Giorgi L.V., Warren L. et al.: Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of inhospital death after percutaneous coronary intervention: An analysis of 25,223 patients over 20 years. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 72A-76A.
27. Van Belle E.: Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. Circulation 2001; 103: 1218-1224.
28. Stamler J., Vaccaro O., Newton J.D. et al.: Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-444.
29. Libby P., Plutzky J.: Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? Circulation 2002; 106: 2760-2763.

30. O'Neill W.: Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients! *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 20-22.
31. Jokel R., Colwell J.A.: Arterial thrombosis in atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 316-330.
32. McGill J.B., Schneider D.J., Arfken C.L. et al.: Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 104-109.
33. Davi G., Rini G.B., Aversa M. et al.: Thromboxane B2 formation and platelet sensitivity to prostacyclin in insulin-dependent and insulin-independent diabetic patients. *Thromb Res* 1982; 26: 359-370.
34. Davi G., Rini G.B., Aversa M. et al.: Enhanced platelet release reaction in insulin-dependent and insulin-independent diabetic patients. *Haemostasis* 1982; 12: 275-281.
35. Davi G., Catalano I., Aversa M. et al.: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-1774.
36. Koya D., King G.L.: Protein kinase K activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-866.
37. Vlassara H., Fuh H., Donnelly T. et al.: Advanced glycation end-products promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995; 1: 447-456.
38. Tesfamariam B.: Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 383-391.
39. Tesfamariam B., Cohen R.A.: Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321-H326.
40. Umeda F., Inoguchi T., Nawata H.: Reduced stimulatory activity on prostacyclin production by cultured endothelial cells in serum from aged and diabetic patients. *Atherosclerosis* 1989; 15: 61-66.

41. Laaksö M.: Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-942.
42. Yudkin J.S.: The United Kindom Prospective Diabetes Study - everything you needed to know about diabetes but were afraid to ask? *Eur Heart J* 1999; 20: 781-783.
43. Kawecka-Jaszcz K., Rajzer M., Wojciechowska W.: Leczenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Rozdział w Tendera M., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D.: *Cukrzyca i serce*. wyd. Via Media Gdańsk 2004; 87-98.
44. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
45. Kip K.E., Faxon D.P., Detre K.M. et al.: Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Ahgioplassty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-1825.
46. Abizaid A., Kornowski R., Mintz G.S. et al.: The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-589.
47. Schorer J., Schluter M., Rau T. et al.: Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-1559.
48. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-225.
49. Wiliams D.O.: Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986. The NHLBI Registries. *Circulation* 2000; 102: 2945-2951.
50. Raizner A., Hollman J., Abukhalil J. et al.: Ciprostone for restenosis revisited: quantitative analysis of angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 321A.

51. Schwartz L., Bourassa M.G., Lesperance J. et al.: Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318: 1714–1719.
52. Ellis S.G., Roubin G.S., Wilentz J. et al. Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after complicated coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989; 117: 777–782.
53. Pepine C.J., Hirshfeld J.W., MacDonald R.G. et al.: A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81: 1753–1761.
54. Franzen D., Schannwell M., Oette K. et al.: A prospective, randomized, and double-blind trial on the effect of fish oil on the incidence of restenosis following PTCA. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 28: 301–310.
55. Knudtson M.L., Flintoft V.F., Roth D.L. et al.: Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 691–697.
56. Fischman D., Leon M., Baim D. et al.: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
57. Serruys P., de Jaegere P., Kiemeniej F. et al.: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–495.
58. Popma J.J., De Cesare N.B., Pinkerton C.A. et al.: Quantitative analysis of factors influencing late lumen loss and restenosis after directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 552–557.
59. Topol E.J., Leya F., Pinkerton C.A. et al.: A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT study group. *N Engl J Med* 1993; 329: 221–227.

60. Weintraub W., Boccuzzi S., Klein J. et al.: Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin restenosis study group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1331–1337.
61. Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A. et al.: Effect of thromboxane A₂ blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty: Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92: 3194–3200.
62. Faxon D. on behalf of the MARCATOR study group. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 362–369.
63. Baim D.S., Cutlip D.E., Sharma S.K. et al.: Final results of the Balloon vs. Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998; 97: 322–331.
64. Serruys P., van Hout B., Bonnier H. et al.: Randomized comparison of implantation with heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673–681.
65. Betriu A., Masotti M., Serra A. et al.: Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1498–1506.
66. Park S., Park S., Lee C. et al.: Immediate results and late clinical outcomes after new CrossFlex coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 502–506.
67. Kastrati A., Schömig A., Dirschinger J. et al.: Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents. Results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2478–2483.
68. Baim D., Cutlip D., Midei M. et al.: Final results of a randomized trial comparing the Multi-Link stent with the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries.

- ASCENT investigators. ACS Multi-Link stent clinical equivalence in de novo lesions trial. *Am J Cardiol* 2001; 87: 157–162.
69. Dahl J., Haager P., Grube E. et al.: Gold coating of coronary stents increases neointimal proliferation following stent implantation: a prospective randomized multicenter trial with quantitative intravascular ultrasound at 6 months. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 73A.
 70. Baim D., Cutlip D., O'Shaughnessy C. et al.: Final results of a randomized trial comparing the NIR stent to the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. NIRVANA investigators. NIR Vascular Advanced North American. *Am J Cardiol* 2001; 87: 152–156.
 71. Elezi S.: Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-1873.
 72. Roffi M., Moliterno D.J., Meier B. et al.: Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial (TARGET) 1-year follow-up. *Circulation* 2002; 105: 2730-2736.
 73. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
 74. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. et al.: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
 75. Scheen A.J., Warzee F.: Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care* 2004; 27: 1840-1841.
 76. Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. et al.: Leukocyte recruitment and expression of chemokines following defferent forms of vascular injury. *Vasc Med* 2003; 8: 1-7.

77. Rogers C., Welt F.G., Karnovsky M.J. et al.: Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits. Coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1312-1318.
78. Paolini J.F., Kjelsberg M.A., Edelman E.R. et al.: Sustained expression of chemokines monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 a stent but not balloon-induced arterial injury. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 15-19.
79. Kornowski R., Mintz G.S., Kent K.K. et al.: Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. *Circulation* 1997; 95: 1366-1369.
80. Aronson D., Bloomgarden Z., Rayfield E.J.: Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-535.
81. Lemp G.F., Vander Zwaag R., Hughes J.P. et al.: Association between the severity of diabetes mellitus and coronary artery atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1015-1019.
82. Goraya T.Y., Leibson C.L., Palumbo P.J. et al.: Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 946-953.
83. Moreno P.R., Murcia A.M., Palacios I.F. et al.: Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-2184.
84. Silva J.A., Escobar A., Collins T.J. et al.: Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and non-diabetic patients. *Circulation* 1995; 92: 1731-1736.
85. Vavuranakis M., Stefanadis C., Toutouzas K. et al.: Impaired compensatory coronary artery enlargement in atherosclerosis contributes to the development of coronary artery stenosis in diabetic patients: an in vivo intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1090-1094.

86. Abaci A., Oguzhan A., Kahraman S. et al.: Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.
87. Bierhaus A., Hofmann MA., Ziegler R.: AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus, the AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 586-600.
88. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T.: Lipid advanced glycosylation pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 6434-6438.
89. Mezzetti A., Cipolone F., Cuccurullo F.: Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes: isoprostanes as new markers on an old paradigm. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 475-488.
90. Vlassara H.: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46: S19-S25.
91. Vlassara H., Bucala R., Striker L.: Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994; 70: 138-151
92. Pennathur S., Wagner JD., Leeuwenburgh C.: A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 853-860.
93. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A. et al.: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567-574.
94. Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M. et al.: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516.

95. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. et al.: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37-45.
96. Laakso M., Lehto S., Penttila I. et al.: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1952-1953.
97. Arampatzis C.A., Goedhart D., Serruys P.W. et al.: Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention - a Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. *Am Heart J* 2005; 149: 329-335.
98. Moreno P.R., Bernardi V.H., Lopez-Cuellar J. et al.: Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 3098-3102.
99. Farb A., Weber D.K., Kolodgie F.D. et al.: Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; 105: 2974-2980.
100. Gottsauner-Wolf M., Zasmata S., Hornykewycz S.: Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000; 21: 1152-1158.
101. Buffon A., Liuzzo G., Luigi M. et al.: Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1512-1521.
102. Walter D., Fichtlscherer S., Sellwig M. et al.: Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 839-846.
103. Dibra A., Mehilli J., Kastrati A. et al.: Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 150: 344-350.

- 104.Dibra A., Ndrepepa G., Kastrati A. et al.: Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and re Restenosis Among Patients Treated With Sirolimus-Eluting Versus Bare Metal Stents. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1238–1240.
- 105.Yip H., Hung W., Yeh K. et al.: Serum concentration of high-sensitivity protein predicts progressively obstructive lesions rather than late restenosis in patients with unstable angina undergoing coronary artery stenting. *Circ J* 2005; 69: 1202-1209.
- 106.Bruno G., Cavallo-I'crin P., Pagano G. et al.: Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 125: 653-657.
- 107.Hirano T., Kashiwazaki K., Adachi M. et al.: Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII level in NIDDM patients. *Diab Res Clin Pract* 1997; 36: 11-18.
- 108.Marso S.P., Ellis S.G., Tuzcu E.M. et al.: The importance of proteinuria as determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1269-1277.
- 109.Heper G., Durmaz T., Örneke E. et al.: Clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after coronary stenting: a comparison of native vessel stent restenosis rates in different diabetic subgroups. *Angiology* 2002; 53: 287-295.
- 110.Knobl P., Schernthaner G., Muller M. et al.: Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045-1050.
- 111.Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Praktyczna* 2003; 4: supl. A.
- 112.Ellis S.G., Vondormael M.G., Cowley M.J. et al.: The multivessel angioplasty prognosis study group. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome

- with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation* 1990; 82: 1193-1202.
113. Campeau L.: The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol.* 2002; 18: 371-9. *Cardiol* 2003; 19: 670-676.
 114. Douketis J.D., Paradis G., Martineau C. et al.: Canadian guidelines for body weight classification in adults: application in clinical practice to screen for overweight and obesity and to assess disease risk. *CMAJ* 2005; 172: 995-998.
 115. Giec L. Przewlekła choroba niedokrwienna serca. W: Leczenie choroby niedokrwiennej serca. Pod redakcją Leszka Gieca. Wyd. Via Medica Gdańsk 2000.
 116. Fletcher G.F., Balady G.J., Bazzarre T. et al.: Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694-1740.
 117. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): 8.
 118. Kunst A., Draeger B., Ziegenhorn J.: UV-methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase, *Methods of Enzymatic Analysis*, Vol VI, Bergmeyer HU (ed.) Verlag Chemie, Deerfield, FL 1983: 163-172.
 119. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose Fairbanks VF, Zimmerman BR. Measurement of glycosylated hemoglobin by affinity chromatography. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 770-773.
 120. Vlassara H., Bucala R., Striker L.: Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994; 70: 138-151.
 121. Starr J.L., Mako M.E., Rubenstein A.H.: Measurement of serum proinsuline-like material: cross-reactivity of porcine and human proinsulin in the insulin radioimmunoassay. *J Lab Clin Med* 1978; 91: 683-692.

122. Matthews D.R., Hosker J.P., Turner R.C. et al.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and T-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
123. Thomas L.: Clinical and laboratory diagnostics. 5th edition/TH Books, Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, Germany 1998.
124. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W.: Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application of clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
125. Kaplan L.A., Pesce A.J.: Clinical chemistry: Theory, analysis and correlation. Third Edition, Mosby 1996; 78-79
126. Burtis C.A., Ashwood E. R.: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd Edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1994: p 1017
127. Friedewald W.T., Levy R.I., Frederickson D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
128. Przewłocki T., Kabłak-Ziembicka A., Tracz W. i wsp.: Zabiegi reaskularyzacyjne u chorych z cukrzycą – jak poprawić wyniki? *KardioProfil* 2005; 4: 259-271.
129. Sieradzki J., Grzeszczak W., Szymoński T. i wsp.: Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7: 8-15.
130. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7 (supl. A): A1-A44.
131. Sieradzki J., Kasperska-Czyżyk T., Grzeszczak W. i wsp.: Zespół Badaczy DINAMIC: Wyniki ogólnopolskie badania DINAMIC 2 (II). *Diabetologia Praktyczna* 2003; 4: 103–111.

132. Corpus R.A., George P.B., House J.A. et al.: Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 8-14.
133. Schofer J., Schlüter M., Mathey D.G. et al.: Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-1559.
134. Hasdai D., Rizza R.A., Holmes D.R. et al.: Glycemic control and outcome of diabetic patients after successful percutaneous coronary revascularization. *Am Heart J* 2001; 141: 117-23.
135. Bhatt D.L., Marso S.P., Topol E.J. et al.: Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922– 928.
136. Muhlestein J.B., Anderson J.L., Carlquist J.B. et al.: Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 146: 351–358.
137. Khaw K.T., Wareham N., Oakes S. et al.: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 1–6.
138. Mazeika P., Prasad N., Seidelin P.H. et al.: Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2003; 145: 1013-1021.
139. Asakura Y., Suzuki M., Harano Y. et al.: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with non-insulindependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 331–334.
140. Young R.J.: The clinical need for HbA1C standardization. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 47-48.

- 141.Kosiborod M., Rathore S.S., Krumholz H.M. et al.: Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078-3086.
- 142.Svensson A.M., McGuire D. K., Dellborg M. et al.: Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-1261.
- 143.Hadjadj S., Coisne D., Marechaud R. et al.: Prognostic value of admission plasma glucose and HbA in acute myocardial infarction. *Diabet Med* 2005; 22: 509-510.
- 144.Cao J.J., Hudson M., Weaver D.W. et al.: Relation of chronic and acute glycemc control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 183-186.
- 145.Timmer J.R., Ottervanger J.P., Zijlstra F. et al.: Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006; 99: 237-243.
- 146.De Luca L., De Persio G., Fedele F. et al.: Effects of abciximab and preprocedural glycemc control in diabetic patients undergoing elective coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 149: e11-e18.
- 147.Dibra A., Ndrepepa G., Kastrati A. et al.: Prognostic value of impaired fasting glucose for outcomes of patients with stable angina pectoris treated with percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1113–1115.
- 148.Lorenzi M., Cagliero E., Markey B.: Interaction of human endothelial cells with elevated glucose concentrations and native and glycosylated low density lipoproteins. *Diabetologia* 1984; 26: 2218-2222.
- 149.Shah P.K., Amin J.: Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 1279-1285.

- 150.Cooke T., Sheahan R., Gearty G. et al.: Lipoprotein (a) in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89: 1593-1598
- 151.Dzavik V., Koon K., Montague T.J. et al.: Effect of serum lipid concentrations on restenosis after successful de novo percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with total cholesterol 160 to 240 mg/dl and triglycerides <350 mg/dl. *Circulation* 1994; 89: 1593-1598.
- 152.Johansson S.R., Wiklund O., Emanuelsson H. et al.: Serum lipids and lipoproteins in relation to restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1991; 12: 1020-1028.
- 153.Reis G.J., Kuntz R.E., Pasternak R.C. et al.: Effects of serum lipid levels on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1431-1435.
- 154.Violaris A.G., Melkert R, Serruys P.W. et al.: Influence of serum cholesterol and cholesterol subfractions on restenosis after successful coronary angioplasty a quantitative angiographic analysis of 3336 lesions. *Circulation* 1994; 90: 2267-2279.
- 155.Cipollone F., Fazia M., Mezzetti A. et al.: High preprocedural non-HDL cholesterol is associated with enhanced oxidative stress and monocyte activation after coronary angioplasty: possible implications in restenosis. *Heart* 2003; 89: 773–779.
- 156.Takagi T., Yoshida K., Morioka S. et al.: Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in non diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 731-738.
- 157.Ribichini F., Steffenino G., Uslenghi E. et al.: Plasma lipoprotein (a) is not a predictor for restenosis after elective high-pressure coronary stenting. *Circulation* 1998; 98: 1172-1177.
- 158.Jørgensen B., Simonsen S., Thaulow E. et al.: The role of lipoproteins and lipids Luminal loss and restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1999; 20: 1407–1414.

- 159.Foley J.B., Younger K., Walsh M.J. et al.: Lipids and fatty acids and their relationship to restenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1992; 25: 25-30.
- 160.Braun S., Ndrepepa G., Kastrati A. et al.: Lack of association between circulating levels of plasma oxidized low-density lipoproteins and clinical outcome after coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 150: 550-556.
- 161.Boulliera A., Walters-Laporte E., Durieza P. et al.: Absence of relationship between plasma Lp(a), Lp-AI, anti-oxidized LDL autoantibodies, LDL immune complexes concentrations and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clinica Chimica Acta* 2000; 299: 129–140.
- 162.Arora R.R., Konrad K., Hollman J. et al.: Restenosis after transluminal coronary angioplasty: a risk factor analysis. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990; 19: 17-22.
- 163.Shestov D.B., Deev A.D., Tyroler H.A. et al.: Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian lipid research clinics prevalence follow-up study. *Circulation* 1993; 88: 846-853.
- 164.Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R.: Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67-74.
- 165.Rudko R., Przewłocki T., Tracz W. i wsp.: Sztywność tętnic u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2005; 5: 386-389.
- 166.Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Bryniarski L. et al.: Pulse pressure and restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 90: 447-448.
- 167.Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Styczkiewicz M. et al.: Pulse pressure as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Przegl Lek* 2001; 58: 1025–1028.
- 168.Lu T.M., Hsu N.W., Lin S.J. et al.: Pulsatility of ascending aorta and restenosis after coronary angioplasty in patients >60 years of age with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 88: 964–968.

169. Nakayama Y., Tsumura K., Hayashi T. et al.: Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 2000; 101: 470–472.
170. Rerkpattanapit P.: Correlation of aortic stiffness and restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 89: 652.
171. Weber T., Auer J., Eber B.L. et al.: Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 2657-2663.
172. Vlachopoulos C., Hirata K., O'Rourke M.F.: Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections. *Hypertension* 2001; 38: 1456-1460.
173. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Dudek D. et al.: Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2004; 176: 151-155.
174. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46: 3–19.
175. Takagi T., Akasaka T., Yoshida K. et al.: Impact of insulin resistance on neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation: intravascular ultrasound studies. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 50-55.
176. Piatti P.M., Di Mario C., Ronchi C. et al.: Association of insulin resistance, hyperleptynemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074-2081.
177. Babalik E., Gurmen T., Ozturk S. et al.: Increased secretion of insulin during oral glucose tolerance test can be a predictor of stent restenosis in nondiabetic patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 306-312.

- 178.Nishimoto Y., Miyazaki Y., Toki Y. et al.: Enhanced secretion of insulin plays a role in the development of atherosclerosis and restenosis of coronary arteries: elective percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1624-1629
- 179.Osanai H., Kanayama H., Ito T. et al.: Usefulness of enhanced insulin secretion during an oral glucose tolerance test as a predictor of restenosis after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty during acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1998; 81: 698-701.
- 180.Aronson D., Bloomgarden Z., Rayfield E.J.: Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-35.
- 181.Marso S.P., Mak K.H., Topol E.J.: Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1999; 4: 129-143.
- 182.Trovati M.P., Massucco P., Anfossi G. et al.: Insulin increases cyclic nucleotide content in human vascular smooth muscle cells: a mechanism potentially involved in insulin-induced modulation of vascular tone. *Diabetologia* 1995; 38: 936-941.
- 183.Rana J.S., Mittleman M.A., Cutlip D.E. et al.: Obesity and clinical restenosis after coronary stent placement. *Am Heart J* 2005; 150: 821-826.
- 184.Gruber L., Weissman N.J., Kent K.M. et al.: The Impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578-584.
- 185.Yusuf S., Hawken S., Anand S.S. et al.: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-1649.
- 186.Kragelund C., Omland T.: A farewell to body-mass index? *Lancet* 2005; 366: 1589-1591.

- 187.Sharma A.M.: Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (suppl. 4): S5-S7.
- 188.Haffner S.H.: Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2006; 8 (suppl. B): B20-B25.
- 189.Nishimura M., Hashimoto T., Ono T.: Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1640-1647.
- 190.Azar R.R., McKay R.G., Kiernan F.J. et al.: Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1476–1478.
- 191.Kornowski R., Hong M.K., Tio F.O.: In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 224-230.
- 192.Okamoto E., Couse T., De Leon H.: Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation* 2001; 104: 2228-2235.
- 193.Breuss J.M., Cejna M., Bergmeister H.: Activation of nuclear factor-kappa B significantly contributes to lumen loss in a rabbit iliac artery balloon angioplasty model. *Circulation* 2002; 105: 633 -638.
- 194.Danenberg H.D., Fishbein I., Gao J.: Macrophage depletion by clodronate-containing liposomes reduces neointimal formation after balloon injury in rats and rabbits. *Circulation* 2002; 106: 599 - 605.
- 195.Inoue T., Sakai Y., Morooka S.: Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1127-1133.
- 196.Inoue T., Sohma R., Miyazaki T.: Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1057- 1062.

197. Chew D.P., Bhatt D.L., Lauer M.S. et al.: Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 992–997.
198. de Winter R.J., Heyde G.S., Bax M. et al.: The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002; 23: 960–966.
199. de Winter R.J., Koch K.T., Schotborgh C.E. et al.: C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med* 2003; 115: 85–90.
200. Dibra A., Mehilli J., Dirschinger J. et al.: Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003; 114: 715–722.
201. Gaspardone A., Crea F., Versaci F.: Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998; 82: 515–518.
202. Heeschen C., Hamm C.W., Simoons M.L. et al.: Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535–1542.
203. Walter D.H., Fichtlscherer S., Britten M.B.: Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2006–2012.
204. Zairis M.N., Ambrose J.A., Biliannou H.I. et al.: The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1375–1382.

205. Angioi M., Abdelmouttaleb I., Gueant J.L. et al.: Increased C-reactive protein levels in patients with in-stent restenosis and its implications. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1189–1193.
206. Jeong W.K., Jeong M.H., Yum J.H. et al.: An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2003; 18: 154–160.
207. Rahel B.M., Visseren F.L., de Jongh B.M. et al.: Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 136–140.
208. Horne B.D., Muhlestein J.B., Anderson J.L. et al.: Greater pathogen burden but not elevated C-reactive protein increases the risk of clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2002; 144: 491–500.
209. Rittersma S.Z.H., de Winter R.J., Heyde G.S. et al.: Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary stent placement. *Clin Chem* 2004; 50: 1589–1596.
210. Segev A., Kassama S., Straussa B.H. et al.: Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *European Heart Journal* 2004; 25: 1029–1035.
211. Zhou Y.F., Csako G., Shou M. et al.: Lack of association of restenosis following coronary angioplasty with elevated C-reactive protein levels or seropositivity to *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Cardiol* 1999; 84: 595–598.
212. Versaci F., Gaspardone A., Tomai F. et al.: Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1935–1942.
213. Ray K.K., Cannon C.P., Braunwald E. for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients

- receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1417-1424.
- 214.Lakoski S.G., Cushman M., Herrington D.M. et al.: The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1869 –1874.
- 215.Albert M.A., Danielson E., Ridker P.M. et al.: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE), a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
- 216.Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A. et al.: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-2415.
- 217.Bays H.E., Stein E.A., Mercuri M.: Effects of simvastatin on C-reactive protein in mixed hyperlipidemic and hypertriglyceridemic patients. *Am J Cardiol* 2002; 90: 942-946.
- 218.Blake G.J., Ridker P.M., Kuntz K.M.: Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 49-55.
- 219.Chan A.W., Bhatt D.L., Chew D.P.: Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750–1756.
- 220.Chan D.C., Watts G.F., Mori T.A.: Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48: 877-883.
- 221.Despres J.P., Lemieux I., Pascot A. et al.: Gemfibrozil reduces plasma C-reactive protein levels in abdominally obese men with the atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 702-713.
- 222.Kinlay S., Timms T., Clark M. et al.: Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in

- patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1205-1207.
- 223.Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P.: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191-1193.
- 224.Ridker P.M., Rifai N., Braunwald E.: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
- 225.Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Mascelli M.A. et al.: Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001; 104: 163-167.
- 226.Zhou Z., Lauer M.A., Lincoff A.M. et al.: Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha polyclonal antibody on restenosis after balloon angioplasty in a rabbit atherosclerotic model. *Atherosclerosis*. 2002; 161: 153-159.
- 227.den Heijer P., van Dijk R., Hillege H. et al.: Serial angioscopic and angiographic observations during the first hour after successful coronary angioplasty: a preamble to a multicenter trial addressing angioscopic markers for restenosis. *Am Heart J* 1994; 128: 656–663.
- 228.Uchida Y., Hasegawa K., Kawamura K. et al.: Angioscopic observation of the coronary luminal changes induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989; 117: 769–776.
- 229.Kawasaki T., Dewerchin M., Hoylaerts M.F. et al.: Mouse carotid artery ligation induces plateletleukocyte-dependent luminal fibrin, required for neointima development. *Circ Res* 2001; 88: 159-166.

230. Komatsu R., Ueda M., Becker A.E. et al.: Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation* 1998; 98: 224-233.
231. Otsuka M., Hayashi Y., Kohno N. et al.: Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis* 2002; 161: 371-378.
232. Zhou Z., Wang K., Topol E.J. et al.: Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation* 2003; 107: 2238-2243.
233. Cayatte A.J., Palacino J.J., Cohen R.A. et al.: Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 753-759.
234. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N.: Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 83: 1774-1777
235. Lefroy D.C., Crake T., Uren N.G., et al.: Effects of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. *Circulation*. 1993; 88: 43-54.
236. Rudic R.D., Shesely E.G., Sessa W.C. et al.: Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 1998; 101: 731-6
237. Yao S-H., Ober J.C., Krishnaswami A. et al.: Endogenous nitric oxide protects against platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries. *Circulation*. 1992; 86: 1302-1309.
238. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-979.
239. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.

- 240.Koenig W., Lowel H., Baumert J. et al.: C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in Southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-1353.
- 241.Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109: 837-842.
- 242.Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al.: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
- 243.Pai J.K., Pischon T., Ma J. et al.: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-2610.
- 244.Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- 245.Liuzzo G., Biasucci L.M., Pepys M.B. et al.: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–424.
- 246.Biasucci L.M., Liuzzo G., Buffon A. et al.: Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855–860.
- 247.Morrow D.A., Rifai N., Cannon C.P. et al.: C-Reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460–1465.

248. Mueller C., Buettner H.J., Roskamm H. et al.: Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412–1415.
249. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Anderson J.L. for the Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-Reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 632–637.
250. Abbate A., Biondi-Zoccai G.G.L., Biasucci L.M. et al.: C-reactive protein and other inflammatory biomarkers as predictors of outcome following acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 377– 385.
251. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al.: Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy -- thrombolysis in myocardial infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
252. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al.: Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (REVERSAL) investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
253. Ridker P.M., Cook N.: Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-1999.
254. Bassuk S.S., Rifai N., Ridker P.M.: High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-493.
255. Calabro P., Willerson J.T., Yeh E.T. et al.: Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-1922.

- 256.Jabs W.J., Theissing E., Nitschke M. et al.: Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003; 108: 1428-1431.
- 257.Yasojima K., Schwab C., McGeer P.L. et al.: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-1051.
- 258.Pasceri V., Cheng J.S., Chang J. et al.: Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
- 259.Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I.: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
- 260.Ishikawa T., Hatakeyama K., Y., Hikichi Y. et al.: Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 287–292.
- 261.Patti G., Pasceri V., Di Sciascio G. et al.: Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation*. 2005; 111: 70-75.
- 262.Kitta Y., Nakamura T., Kawabata K. et al.: Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 648–655.
- 263.Myers P.R., Webel R., Thondapu V. et al.: Restenosis is associated with decreased coronary artery nitric oxide synthase. *Int J Cardiol* 1996; 55: 183–191.
- 264.Wu T.C., Chen Y.H., Chen J.W. et al.: Impaired forearm reactive hyperemia is related to late restenosis after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 1071–1076.

- 265.Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
- 266.Venugopal S.K., Devaraj S., Jialal I. et al.: Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
- 267.Verma S., Wang C.H., Li S.H.: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
- 268.Jialal I., Devaraj S., Singh U. et al.: C-reactive protein and the vascular endothelium: implications for plaque instability. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1379-1381.
- 269.Malik J., Melenovsky V., Wichterle D., et al.: Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial-FAT). *Cardiovasc Res* 2001; 52: 290-298.
- 270.Wang T.D., Chen W.J., Lee Y.T.: Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 2003; 170: 315-323.
- 271.Walter D.H., Fichtlscherer S., Zeiher A.M. et al.: Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2006–2012.
- 272.Ridker P.M.: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292-2297.
- 273.Graf K., Xi X.P., Law R.E. et al.: Mitogen-activated protein kinase activation is involved in platelet-derived growth factordirected migration by vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1997; 29: 334–339.

- 274.Lundberg M.S., Curto K.A., Crow M.T. et al.: Regulation of vascular smooth muscle migration by mitogen-activated protein kinase and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 2377–2389.
- 275.Takeda K., Ichiki T., Takeshita A. et al.: Critical role of Rho-kinase and MEK/ERK pathways for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor type-1 gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 868–873.
- 276.Rask-Madsen C.: Insuline therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes* 2001; 20: 2611-2618.
- 277.Zeng G., Nystrom F.H., Quon M.J. et al.: Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulinsignaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101: 1539–1545.
- 278.Cusi K., Maezono K., Mandarino L.J. et al.: Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase and MAP-kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-320.
- 279.Shepherd P.R., Wither D.J., Siddle K. et al.: Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333: 471–490.
- 280.Jonas M., Edelman E.R., Rogers C. et al.: Vascular neointimal formation and signaling pathway activation in response to stent injury in insulin-resistant and diabetic animals. *Circ Res* 2005; 97: 725-733.
- 281.Huang Y., Salu K., De Scheerder I. et al.: Use of a tacrolimus-eluting stent to inhibit neointimal hyperplasia in a porcine coronary model. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 142-148.
- 282.Liuzzo J.P., Ambrose J.A., Coppola J.T.: Sirolimus and taxol-eluting stents differ towards intimal hyperplasia and re-endothelialization. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 497-502.

- 283.Takagi T., Akasaka T., Yamamuro A. et al.: Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1529-1535.
- 284.Takagi T., Yamamuro A., Nagai K. et al.: Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. Am Heart J 2003; 146: E5.
- 285.Cho L., Lewis B.E., Leya F.S. et al.: Thiasolidindiones do not reduce target vessel revascularization in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. Cardiology 2005; 104: 97-100.

Spis tabel i rycin

Tabele

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych.

Tabela 2. Charakterystyka angiograficzna chorych.

Tabela 3. Analiza niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie rocznej obserwacji.

Tabela 4. Wskaźniki wyrównania cukrzycy przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

Tabela 5. Porównanie średnich stężeń poszczególnych parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz ciśnienia tętniczego wśród chorych wyrównanych i niewyrównanych w dniu zabiegu i w okresie obserwacji.

Tabela 6. Porównanie średnich wartości insulinemi, insulinooporności, BMI i obwodu tali przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

Tabela 7. Porównanie średnich wartości u chorych z prawidłowym i podwyższonym wskaźnikiem masy ciała i obwodem talii.

Tabela 8. Porównanie średnich wartości stężeń czynników zapalnych i albuminurii przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

Tabela 9. Porównanie stężenia białka C-reaktywnego, fibrynogenu i albuminurii w grupie wyrównanej i niewyrównanej przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

Tabela 10. Analiza danych klinicznych, angiograficznych oraz stosowanej farmakoterapii u chorych z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i bez tych incydentów.

Tabela 11. Częstość występowania niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od stopnia wyrównania lub prawidłowych wartości poszczególnych parametrów.

Tabela 12. Porównanie badanych parametrów w grupie i podgrupach chorych z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi do grupy chorych bez tych zdarzeń.

Tabela 13. Wartość predykcyjna wystąpienia MACE dla wybranych parametrów

Tabela 14. Częstości MACE u chorych z mniej niż trzema lub trzema i więcej niewyrównanymi parametrami (LDL, HDL, Tg, HbA1C, CTK) przed zabiegiem i w obserwacji.

Ryciny

Rycina 1. Częstość występowania dolegliwości stenokardialnych przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

Rycina 2. Odsetek chorych z prawidłowymi parametrami wyrównania gospodarki lipidowej przed zabiegiem i po nim.

Rycina 3. Odsetki chorych z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała i obwodem talii przed zabiegiem i w okresie obserwacji.

Rycina 4. Odsetki chorych z prawidłowym stężeniem białka C-reaktywnego i fibrynogenu oraz albuminurią przed zabiegiem i po nim.

Rycina 5. Krzywe ROC dla insulinemii i hs-CRP w dniu zabiegu u chorych z i bez MACE.

Rycina 6. Krzywe ROC dla insulinemii oraz poziomu AGE przed zabiegiem.

Rycina 7. Częstość MACE przy granicznej insulinemii (16,7 μ U/ml) i stężeniu hs-CRP (4,01 mg/l).

Rycina 8. Częstość restenoz przy granicznej insulinemii (16,7 μ U/ml) i poziomie AGE (99,2).

STRESZCZENIE

Dynamiczny rozwój kardiologii interwencyjnej spowodował, że przezskórna rewaskularyzacja serca jest obecnie najczęściej stosowaną metodą inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej. Wśród pacjentów poddawanych tym zabiegom odsetek chorych na cukrzycę stale rośnie, a wyniki angioplastyki wieńcowej u chorych na cukrzycę wciąż pozostają gorsze niż u osób nieobciążonych tym schorzeniem. W przebiegu cukrzycy obserwuje się znaczną akumulację zaburzeń metabolicznych i zapalnych, nasuwa się więc pytanie, które z nich i w jakim stopniu wpływają na wyniki zabiegów PCI u tych chorych oraz czy ich kontrola może poprawić te wyniki.

Celem pracy było:

- określenie wpływu zaburzeń metabolicznych oraz procesów zapalnych na bezpośrednie i odległe wyniki zabiegów rewaskularyzacji przezskórnej naczyń wieńcowych u chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą,
- ocena znaczenia i wartości predykcyjnej powyższych czynników na wyniki PCI u chorych na cukrzycę,
- ocena wpływu stopnia wyrównania cukrzycy na wyniki zabiegów PCI.

Materiał i metodyka

Do badania włączono 102 kolejnych chorych 70 (69%) mężczyzn i 32 (31%) kobiety w wieku od 44 do 81 lat (średnio $60,7 \pm 8,7$ lat) z cukrzycą typu 2, u których wykonano planowy zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych. U wszystkich badanych przeprowadzono:

- analizę czynników ryzyka miażdżycy,
- ocenę stanu klinicznego z oceną klasy czynnościowej (wg CCS),
- analizę stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego,
- oznaczenie wskaźnika masy ciała i obwodu talii,

- elektrokardiogram spoczynkowy i elektrokardiograficzny test wysiłkowy,
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi,
- oznaczenia laboratoryjne: stężenie glukozy na czczo, poziom hemoglobiny glikowanej, poziom końcowych produktów glikacji, stężenie insuliny na czczo, stężenie fibrynogenu, stężenie białka C-reaktywnego, stężenie TNF-alfa, stężenie lipidów, poziom albuminurii.

Wszystkie badania wykonano przed zabiegiem oraz 3 i 6 miesięcy po nim. Jedynie badanie stężenia hs-CRP i fibrynogenu wykonano w dniu zabiegu i 3 miesiące po nim, a stężenie TNF-alfa oraz ilość albumin w moczu przed i 3 miesiące po zabiegu. W okresie rocznej obserwacji monitorowano częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: zgon, zawał serca niezakończony zgonem, objawowy nawrót zwężenia (MACE).

Przeanalizowano parametry wyrównania cukrzycy, stężenie czynników zapalnych, insuliny oraz insulinooporność w okresie okołozabiegowym oraz w dalszej obserwacji. Przeanalizowano częstość MACE u chorych wyrównanych i niewyrównanych w zakresie poszczególnych parametrów. Porównano także wartości analizowanych parametrów przed zabiegiem oraz w okresie obserwacji pomiędzy chorymi z MACE, a tymi u których nie stwierdzono w rocznej obserwacji niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych.

Wyniki

Odsetek chorych z wyrównanymi lub z prawidłowymi wartościami badanych parametrów w okresie okołozabiegowym wynosił odpowiednio: HbA1C (<6,5%) - 41%, Tg (< 150 mg/dl) - 62%, cholesterol całkowity (<200mg/dl) - 55%, cholesterol frakcja LDL (<100 mg/dl), cholesterol frakcja HDL (>40 mg/dl u mężczyzn i >50 mg/dl u kobiet) - 54%, CTK (<130/80 mmHg) - 32%, hs-CRP (<3 mg/l) - 41%, fibrynogen (< 3,5 g/l) - 45%, albuminuria (<30 mg/dobę) - 57%, BMI (<25 kg/m²) - 27%, talia (< 80 cm u kobiet,

<94 cm u mężczyzn) – 22%. W okresie rocznej obserwacji stwierdzono istotny wzrost odsetka chorych z prawidłowym stężeniem białka C-reaktywnego (41 vs 60%, $p=0,014$), odnotowano także nieznamienną tendencję w kierunku poprawy częstości wyrównania pozostałych wskaźników metabolicznych i zapalnych, przy nie zmienionych wartościach ciśnienia tętniczego.

Przed zabiegiem angioplastyki u 36 (35,3%) badanych stwierdzono dusznicę bolesną w klasie CCS III, u 49 (48,1%) chorych w klasie CCS II, a 17 (16,7%) zaliczono do klasy CCS 0/I. Częstość występowania objawów dusznicy bolesnej jak i klasa CCS zmniejszyła się znamienne po zabiegu rewaskularyzacji serca. W końcowym okresie obserwacji, wśród 96 żyjących chorych tylko 4 (4,2%) miało objawy dusznicy bolesnej (klasa CCS II).

Częstość powikłań okołozabiegowych w postaci zawału serca oraz pilnej rewaskularyzacji wynosiła odpowiednio: 2,9% i 0,98%. W rocznej obserwacji niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły łącznie u 32 (31,4%) chorych. Wśród nich 6 (5,9%) chorych zmarło, u 5 (4,9%) osób wystąpił zawał serca niezakończony zgonem, a u 22 (21,6%) stwierdzono nawrót zwężenia.

Częstość występowania MACE ogółem była znamienne niższa u chorych z wyrównanym stężeniem triglicerydów przed zabiegiem (24 vs 44%, $p=0,036$), a wyższa u chorych z wyrównanym stężeniem cholesterolu frakcji LDL w okresie obserwacji (45 vs 24%, $p=0,017$). Natomiast częstość restenoz była istotnie niższa u chorych z wyrównanym stężeniem cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów zarówno przed zabiegiem jak i w okresie obserwacji (odpowiednio: HDL: 13 vs 30%, $p=0,032$ i 14 vs 32%, $p=0,021$; Tg: 13 vs 36%, $p=0,006$ i 15 vs 33%, $p=0,044$).

W analizie logistycznej nie wykazano żadnego czynnika, którego wyrównanie lub prawidłowe wartości w sposób niezależny wpływałyby na częstość występowania MACE po zabiegach PCI. Wykazano natomiast, istotnie niższą częstość występowania MACE u chorych z wyrównanymi co najmniej trzema parametrami gospodarki węglowodanowej, lipidowej

oraz ciśnienia tętniczego w okresie okołozabiegowym (21 vs 42%, $p=0,022$) w porównaniu do pozostałych chorych, głównie za sprawą zmniejszonej częstości restenoz (15 vs 34%, $p=0,028$). Ryzyko względne wystąpienia MACE u tych chorych było 2,7-krotnie, a restenoz 3,03-krotnie niższe w porównaniu do pozostałych. Nie wykazano natomiast znamionnego związku pomiędzy liczbą wyrównanych parametrów w okresie obserwacji, a częstością poszczególnych MACE.

Chorzy z MACE mieli istotnie wyższe wyjściowe i średnie stężenie dla całego okresu obserwacji stężenie insuliny oraz poziom insulinooporności (odpowiednio: insulina: $21,5 \pm 10,1$ vs $16,4 \pm 7,6$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,007$ i $23,5 \pm 11,1$ vs $17,3 \pm 7,6$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,002$; insulinooporność: $7,5 \pm 3,8$ vs $5,7 \pm 3,6$; $p=0,025$ i $8,6 \pm 5,1$ vs $6,0 \pm 3,7$; $p=0,004$), jak również wyższe stężenie hs-CRP w dniu zabiegu ($7,7 \pm 10,3$ vs $4,5 \pm 3,8$ mg/l ; $p=0,024$). Chorzy z restenozą poza wyższym wyjściowym i średnim stężeniem insuliny (odpowiednio: $20,8 \pm 7,8$ vs $16,4 \pm 7,6$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,022$ i $22,6 \pm 7,6$ vs $17,3 \pm 7,6$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,005$), wyższą insulinoopornością w okresie obserwacji ($7,9 \pm 3,6$ vs $6,0 \pm 3,7$; $p=0,034$), oraz wyższym stężeniem hs-CRP w dniu zabiegu ($7,5 \pm 10,0$ vs $4,5 \pm 3,8$ mg/l ; $p = 0,041$) odznaczali się ponadto istotnie wyższym poziomem końcowych produktów glikacji w dniu zabiegu ($109,6 \pm 37$ vs $92,9 \pm 30,6$; $p = 0,037$), a także niższym średnim stężeniem HDL ($41,5 \pm 7,5$ vs $47,0 \pm 11,6$ mg/dl ; $p=0,041$). Natomiast u chorych, u których wystąpił zgon lub zawał serca stwierdzono wyższą średnią insulinemię ($24,4 \pm 16,9$ vs $17,3 \pm 7,6$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,026$) i wyższą wyjściową i średnią insulinooporność (odpowiednio: $8,6 \pm 5,2$ vs $5,7 \pm 3,6$; $p=0,029$ i $10,0 \pm 7,3$ vs $6,0 \pm 3,7$; $p=0,007$) i wyższe stężenie hs-CRP w dniu zabiegu ($8,0 \pm 10,8$ vs $4,5 \pm 3,8$ mg/l ; $p=0,045$), a ponadto istotnie większą albuminurię przed zabiegiem ($71,6 \pm 122,0$ vs $31,7 \pm 39,1$ mg/dobę ; $p = 0,039$),. W analizie wielowymiarowej stwierdzono, że spośród powyższych parametrów jedynie wyjściowe stężenie insuliny jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia MACE ($p=0,021$), a wartość predykcyjna stężenia białka C-reaktywnego w dniu zabiegu jest na granicy istotności statystycznej ($p=0,072$). Dla

wystąpienia restenozy niezależnym czynnikiem ryzyka okazało się również wyjściowe stężenie insuliny ($p=0,019$), a także poziom końcowych produktów zaawansowanej glikacji ($p=0,026$). Żaden z badanych parametrów nie był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu lub zawału serca. Wykazano, że stężenie insuliny na czczo przed zabiegiem powyżej wartości progowej $16,7 \mu\text{U/ml}$ identyfikuje chorych z MACE i restenozą z czułością odpowiednio 0,71 i 0,76 oraz specyficznością 0,68. Stwierdzono, że chorzy ze stężeniem insuliny przed zabiegiem powyżej $16,7 \mu\text{U/ml}$ mieli 3,13-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia MACE (50 vs 16%, $p=0,001$) i 3,78-krotnie wyższe ryzyko restenozy (34 vs 9%, $p=0,005$). Przy wyliczonym z krzywej ROC stężeniu hs-CRP powyżej $4,01 \text{ mg/l}$ ryzyko wystąpienia MACE było 2,1 raza wyższe (44 vs 21%, $p=0,018$), jednak czułość i specyficzność były stosunkowo niskie. Poziom AGE przed zabiegiem powyżej 99,2 zwiększał ryzyko wystąpienia nawrotu zwężenia 3,25-krotnie (39 vs 12%, $p=0,002$) przy czułości 0,64 i specyficzności 0,72.

Wnioski:

1. Wyrównanie poszczególnych wskaźników gospodarki węglowodanowej, lipidowej, ciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka dotyczy 40-60% chorych z cukrzycą poddawanych zabiegom PCI i pomimo skojarzonego postępowania terapeutycznego i systematycznej kontroli ulega tylko nieznacznej poprawie w rocznej obserwacji.
2. Bezpośrednie wyniki PCI u chorych na cukrzycę ze stabilną chorobą wieńcową cechują się wysoką skutecznością i niską częstością powikłań, natomiast w rocznej obserwacji u 1/3 chorych występują istotne incydenty sercowo-naczyniowe pomimo skojarzonego leczenia i kontroli.
3. Niski poziom LDL i HDL, wysoki poziom triglicerydów i produktów zaawansowanej glikacji są czynnikami ryzyka wystąpienia nawrotu zwężenia, wysoki poziom hs-CRP w okresie okołozabiegowym i mikroalbuminuria zwiększają ryzyko zgonu i zawału serca,

a wysoki poziom insuliny i insulinooporność wpływa zarówno na ryzyko wystąpienia restenozy jak i zgonu lub zawału serca.

4. Insulinemia w okresie okołozabiegowym ma największy wpływ na wyniki zabiegów PCI u chorych na cukrzycę oraz odznacza się największą wartością predykcyjną wystąpienia MACE po zabiegu u tych chorych.
5. Kompleksowe wyrównanie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy ma istotny wpływ na redukcję częstości niekorzystnych zjawisk sercowych w obserwacji odległej po zabiegach PCI.

ABSTRACT

Due to dynamic progress in interventional cardiology percutaneous coronary revascularization is the most frequently used method of invasive treatment of coronary artery disease. The prevalence of diabetic patients among those undergoing PCI is increasing

continuously. However, the results of coronary angioplasty are still worse in diabetics than in patients without this disease. A significant accumulation of metabolic and inflammatory disorders is observed during progression of diabetes. Thus, it raises the question which of them and to what degree influence the results of PCI in these patients and whether their control may possibly improve these results.

Aims

- the effect of metabolic disorders and inflammation on early and late results of PCI in diabetic patients with coronary artery disease
- the influence and predictive value of above parameters on the PCI results in type 2 diabetic patients,
- the influence of diabetes control on PCI results.

Material and methods

We studied 102 consecutive patients 70 (69%) men and 32 (31%) women aged 44 to 81 years (mean 60.7 ± 8.7 years) with type 2 diabetes mellitus who underwent elective percutaneous coronary interventions. The following procedures were performed in all patients:

- analysis of atherosclerosis risk factors,
- clinical assessment including severity of angina (CCS class) ,
- analysis of antidiabetic treatment,
- measurement of BMI and waist circumference,
- resting electrocardiogram and exercise test,
- measurement of blood pressure (BP),

- laboratory tests - the levels of: fasting glucose, glycated hemoglobin, advanced glycation end-products, fasting insulin, fibrinogen, C-reactive protein (hs-CRP), TNF- α , lipids and albuminuria.

All measurements were performed before PCI as well as 3 and 6 months afterwards. Only hs-CRP and fibrinogen were measured on the day of the procedure and 3 months after it and TNF- α as well as albuminuria were assessed before and 3 months after PCI. During 1 year follow-up all patients were monitored for the incidence of MACE specifically: death, nonfatal myocardial infarction and clinical restenosis. The indices of diabetes control, the levels of: inflammatory parameters, insulinemia and insulin-resistance in periprocedural period and during follow-up were analyzed. Furthermore, the analysis of MACE rate in patients with controlled and uncontrolled studied parameters was performed. Additionally, patients with and without MACE within one year follow-up were compared with respect to baseline and mean levels of studied parameters.

Results

The prevalence of optimal control or normal values of studied parameters was as follows: HbA1C (<6.5%) - 41%, Tg (< 150 mg/dl) – 62%, total cholesterol (<200mg/dl) – 55%, LDL (<100 mg/dl), HDL (>40 mg/dl in men and >50 mg/dl in women) – 54%, BP (<130/80 mmHg) – 32%, hsCRP (<3 mg/l) – 41%, fibrinogen (< 3.5 g/l) – 45%, albuminuria (<30 mg/day) – 57%, BMI (<25 kg/m²) – 27%, waist (< 80 cm in women, <94 cm in men) – 22%. A significant increase in prevalence of normal values of hs-CRP (41 vs 60%, $p=0.014$) as well as insignificant tendency toward improvement of control of remaining metabolic and inflammatory indices was observed. However, the level of blood pressure did not change.

Before PCI 36 (35,3%) patients CCS III class angina, 49 (48,1%) class CCS II angina, and 17 (16,7%) were qualified to class CCS 0/I. The prevalence of angina and CCS class

decreased significantly after PCI. Among 96 living patients only 4 (4,2%) had angina in CCS class II at the end of follow-up.

The prevalence of early MACE in the form of myocardial infarction and urgent revascularization was 2.9% i 0.98%, respectively. During one year follow-up MACE occurred in total in 32 (31.4%) patients. Among them 6 (5.9%) patients died, 5 (4.9%) suffered from non-fatal myocardial infarction, and 22 (21.6%) had clinical restenosis.

The prevalence of MACE was significantly lower in patients with controlled triglycerides level before intervention (24 vs 44%, $p=0.036$), and higher in those with controlled LDL level in follow-up (45 vs 24%, $p=0.017$). Furthermore, the restenosis rate was significantly lower in patients with controlled HDL and triglycerides level both before procedure and in follow-up (HDL: 13 vs 30%, $p=0.032$ i 14 vs 32%, $p=0.021$, respectively; Tg: 13 vs 36%, $p=0.006$ and 15 vs 33%, $p=0.044$, respectively).

Logistic analysis revealed that no single parameter which is optimally controlled or has normal values independently influenced MACE rate after PCI. However, optimal control of at least three parameters out of HbA1C, HDL, LDL, Tg, BP before PCI significantly reduced the MACE rate (21 vs 42%, $p=0.022$), mostly due to reduction of restenosis rate (15 vs 34%, $p=0.028$). This resulted in 2.7 relative risk reduction of MACE rate as well as 3.03 reduction of restenosis rate. There was no statistically significant relation between MACE rate and the number of optimally controlled parameters in follow-up.

Patients with MACE had significantly higher baseline and mean insulin level and insulin-resistance (insulin: 21.5 ± 10.1 vs 16.4 ± 7.6 $\mu\text{U/ml}$; $p=0.007$ i 23.5 ± 11.1 vs 17.3 ± 7.6 $\mu\text{U/ml}$; $p=0.002$ respectively; insulin-resistance: 7.5 ± 3.8 vs 5.7 ± 3.6 ; $p=0.025$ i 8.6 ± 5.1 vs 6.0 ± 3.7 ; $p=0.004$, respectively) as well as higher hs-CRP level on the day of PCI (7.7 ± 10.3 vs 4.5 ± 3.8 mg/l; $p=0.024$). Patients with restenosis despite significantly higher baseline and mean insulin level (20.8 ± 7.8 vs 16.4 ± 7.6 $\mu\text{U/ml}$; $p=0.022$ i 22.6 ± 7.6 vs 17.3 ± 7.6 $\mu\text{U/ml}$; $p=0.005$ respectively), higher baseline insulin-resistance (7.9 ± 3.6 vs 6.0 ± 3.7 ; $p=0.034$)

and higher hs-CRP level on the day of PCI (7.5 ± 10.0 vs 4.5 ± 3.8 mg/l; $p=0.041$) had significantly higher baseline AGE level (109.6 ± 37 vs 92.9 ± 30.6 ; $p=0.037$) and lower mean HDL level (41.5 ± 7.5 vs 47.0 ± 11.6 mg/dl; $p=0.041$). Patient who died or suffered from myocardial infarction had significantly higher mean insulin level (24.4 ± 16.9 vs 17.3 ± 7.6 μ U/ml; $p=0.026$), higher baseline and mean insulin-resistance (8.6 ± 5.2 vs 5.7 ± 3.6 ; $p=0.029$ i 10.0 ± 7.3 vs 6.0 ± 3.7 ; $p=0.007$, respectively) and higher hs-CRP level on the day of PCI (8.0 ± 10.8 vs 4.5 ± 3.8 mg/l; $p=0.045$) and higher albuminuria before PCI (71.6 ± 122.0 vs 31.7 ± 39.1 mg/day; $p=0.039$). Multivariate analysis disclosed that of all above parameters the only baseline insulin level was an independent predictor of MACE (0.021), and hs-CRP level on the day of PCI was of borderline significance (0.072) as an independent predictor of MACE. Additionally, baseline insulin level was also an independent predictor of restenosis ($p=0.019$) as well as AGE level ($p=0.026$). The analysis did not revealed any independent predictor of death nor myocardial infarction. It was found that baseline insulin level over 16.7 μ U/ml identified patients with MACE and restenosis with sensitivity 0.71, 0.76 respectively and specificity 0.68. Furthermore, patients with baseline insulin level over 16.7 μ U/ml had 3.13 times higher risk of MACE (50 vs 16%, $p=0.001$) and 3.78-times higher risk of restenosis (34 vs 9%, $p=0.005$). Patients with calculated from ROC curve hs-CRP level over 4.01 mg/l had 2,1 times higher risk of MACE (44 vs 21%, $p=0.018$), however this value had relatively small sensitivity, specificity. AGE level over 99.2 before PCI made the risk of restenosis 3.25 times higher (39 vs 12%, $p=0.002$) with sensitivity 0.64 and specificity 0.72.

Conclusions:

1. Between 40% and 60% diabetic patients undergoing PCI are optimally controlled regarding glycemia, lipids level, blood pressure and other risk factors. Multifactorial treatment and regular visits in follow-up improved metabolic control only slightly.

2. Early results of PCI in diabetics with stable angina are good with small complications rate. During 1 year follow-up 1/3 of these patients suffered from MACE despite multifactorial treatment and regular visits.
3. Small LDL and HDL level, high triglycerides and AGE level are restenosis risk factors. High baseline hs-CRP level and increased albuminuria elevate the risk of death and myocardial infarction. High insulin level and insulin-resistance affects both the risk of restenosis and death or myocardial infarction.
4. Periprocedural insulin level has the strongest influence on the results of PCI in diabetic patients and has the strongest predictive value of occurrence of MACE after the procedure in these patients.
5. Complex metabolic control in diabetic patients significantly decreases MACE rate in long-term follow-up after PCI.